



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26587 (13) C1

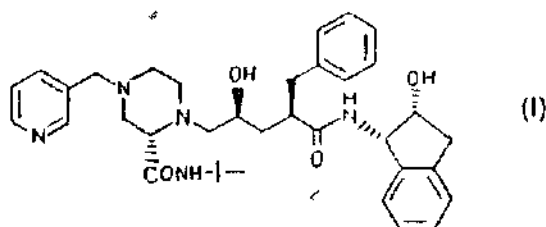
(51)6 A 61 K 31/70, A 61 K 45/06

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СНІДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇЇ ОСНОВІ, СПОСІБ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

- (21) 95104711
 (22) 24.03.94
 (24) 11.10.99
 (31) 040.729
 (32) 31.03.93
 (33) US
 (85) 31.10.95
 (86) PCT/US94/03209 (24 03.94)
 (46) 11.10.99. Бюл. № 6
 (56) 1. EP № 0434365 A2, 1991.
 2. EP № 0337714 A2, 1989.
 3. EP № 0484071 A2, 1992.
 4. US № 4724232 A, 1988.
 5. RU № 2073685 C1, 1997.
 (72) Вакка Джозеф П. (US), Гар Джеймс П. (US), Дорсі Брюс Д. (US), Холлоуей Катарін М. (US), Хангейт Рендалл (US)
 (73) МЕРК ЕНД КО, ІНК (US)
 (57) 1. Комбинация соединения



Настоящая заявка является частично продолжением заявки Мерка 185971А, которая в свою очередь является частично продолжением заявки США с серийным номером 07/789,508, поданной 8 ноября 1991 г. Настоящая заявка имеет отношение к следующим патентным докумен-

2

или его фармацевтически приемлемой соли и любого из соединений, выбранных из AZT, ddI или ddC.

2. Комбинация по п. 1, предназначенная для лечения СПИДа, профилактики заражения ВИЧ, лечения ВИЧ-инфицирования или для ингибирования ВИЧ-протеазы

3. Фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента используют комбинацию соединения (I) с AZT, ddI или ddC по п. 1 в эффективном количестве.

4. Фармацевтическая композиция согласно п. 3, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения СПИДа, профилактики ВИЧ-инфицирования, лечения ВИЧ-инфицирования или для ингибирования ВИЧ-протеазы.

5. Способ получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения СПИДа, профилактики заражения ВИЧ, лечения ВИЧ-инфицирования или ингибирования ВИЧ-протеазы, отличающийся тем, что проводят смешивание активного ингредиента по п. 1 и фармацевтически приемлемого носителя.

там: заявке США с серийным номером 595913, поданной 11 октября 1990 г. (дело Мерка 18236); заявке США с серийным № 746460, поданной 16 августа 1991 г. (дело Мерка 18466); дело Мерка 18583, поданной 23 октября 1991 г. и дело Мерка 18416.

(19) UA (11) 26587 (13) C1

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют протеазу, закодированную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или фармацевтически приемлемым солям таких соединений, и ценность изобретения состоит в предотвращении ВИЧ-инфицирования, лечении ВИЧ-инфекции и лечении развившегося в результате синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способу применения настоящих соединений и других агентов для лечения СПИДа и вирусного ВИЧ-инфицирования.

Ретровирус, обозначаемый как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой этиологический агент комплексного заболевания, включающего прогрессирующее разрушение иммунной системы (синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД) и деградацию центральной и периферической нервной системы. Ранее такой вирус был известен как LAV, HTLV-111 или ARV. Общим признаком ретровирусной репликации является экстенсивное посттрансляционное развитие полипротеиновых предшественников под действием вирусно-закодированной протеазы, в результате чего возникают зрелые вирусные протеазы, требующиеся для сборки вируса и его функционирования. Ингибирование такого процесса предотвращает продуцирование обычного инфицирующего вируса. Так, например, Н.Е.Кель с сотр. (Proc. Natl. Acad. Sci 85, 4686, 1988) показали, что генетическая инактивация ВИЧ-закодированной протеазы приводит к образованию незрелых, неинфицирующих вирусных частиц. Этот результат указывает на тот факт, что ингибирование ВИЧ-протеазы является жизнеспособным методом лечения СПИДа и профилактики или лечения ВИЧ-инфицирования.

Установление нуклеотидной последовательности ВИЧ обнаруживает наличие *pol* гена в одном открытом остове считывания генетической информации (Л. Ратнер и сотр., Nature, 313, 277, 1985). Гемология аминокислотной последовательности доказывает, что *pol*-последовательность кодирует обратимую транскриптазу, эндонуклеазу и ВИЧ-протеазу. (Г.Тох с сотр., EMBO, 4, 1267 (1985); М.Д. Пауэр с сотр., Science, 231, 1567; Л.Г. Пизл с сотр., Nature 329, 351, 1987). Доказано, что соединения изобретения являются ингибиторами ВИЧ-протеазы.

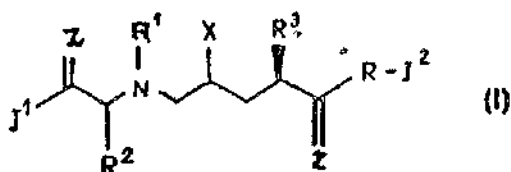
Соединения настоящего изобретения используются для ингибирования ВИЧ-

протеазы, профилактики ВИЧ-инфицирования, лечения ВИЧ-инфицирования и лечения СПИДа в виде индивидуальных соединений, фармацевтически приемлемых солей, ингредиентов фармацевтической композиции, как в индивидуальном порядке, так и в комбинации с другими противовирусными агентами, иммуномодуляторами, антибиотиками или вакцинами. В настоящем изобретении раскрываются также способы лечения СПИДа, способы профилактики ВИЧ-инфицирования и способы лечения ВИЧ-инфицирования.

Далее следуют некоторые сокращения, используемые в тексте заявки.

Обозначение	Сокращения
	<u>Защитная группа</u>
BOC (Boc)	трет.-бутилокси-карбонил
CBZ (Cbz)	бензилоксикарбонил (карбобензоксид)
TBS (TBDMS)	трет.-бутил-диметилсиллил
	<u>Активирующая группа</u>
HBT (HOBT или HOBT)	1-гидроксibenзо-триазол гидрат
	<u>Реагент сочетания</u>
BOP реагент	бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
BOP-Cl	бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиний хлорид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид гидрохлорид
	<u>Прочее</u>
$^*(\text{BOC})_2\text{O}$ (BOC_2O)	ди-трет.-бутилдикарбонат
$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$	фтористый тетрабутил аммоний
$n\text{-BuLi}$ ($n\text{-BuLi}$)	н-бутиллитий
DMF	диметилформамид
Et_3N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
TFA	трифторуксусная кислота
DMAP	диметиламинопиридин
DME	диметоксиметан
LDA	диизопропиламин лития
THF	тетрагидрофуран
	<u>Аминокислоты</u>
Ile	L-изолейцин
Val	L-валин

Изобретение относится к соединениям формулы I, их комбинациям или их фармацевтически приемлемым солям при ингибировании ВИЧ-протеазы, профилактике или лечении ВИЧ-инфицирования и лечении возникающего в результате синдрома приобретения иммунодефицита (СПИД). Соединения формулы (I) отвечают следующей структуре



где X представляет собой -OH или NH₂;
Z представляет собой O, S или NH;
R - водород или C₁₋₄алкил;
R¹ и R², независимо друг от друга, представляют собой:

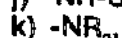
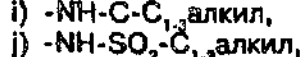
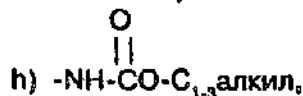
1) водород,
2) C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный одним или более следующими атомами или группами:

a) галоген;
b) гидроксид,
c) C₁₋₃алкокси,
d) арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из C₁₋₄алкила, гидроксид или арила,

e) -W-арил или -W-бензил, где W - O-, -S- или -NH-,

f) 5-7-членная циклоалкильная группа, незамещенная или замещенная одним или более из следующих атомов или групп:

I) галоген,
II) гидроксид,
III) C₁₋₃алкокси, или
IV) арил
g) гетероциклическая группа, незамещенная или замещенная одной или более группами, выбранными из гидроксид, C₁₋₄алкила, необязательно замещенного гидроксид или BOC,



m) -((CH₂)_mO)_nR, где m равно 2-5, а n - 0,1,2 или 3, либо

3) арил, незамещенный или замещенный одним или более атомами или группами, выбранными из следующих значений:

5 a) галоген,
b) гидроксид,
c) -NO₂ или -NR₂,
d) C₁₋₃алкил,
e) C₁₋₃алкокси, незамещенная или замещенная одной или более группами, выбранными из -OH или C₁₋₃алкокси,

10 f) -COOR,
g) -CNR₂,
h) -CH₂NR₂,

15 i) -CH₂NHCR,
j) -CN,
k) -CF₃,

20 l) -NHCR,
m) арил C₁₋₃алкокси,
n) арил,
o) -NRSO₂R,
p) -OP(O)(OR_x)₂, или

25 q) -R⁵, значение которого указано ниже, либо R¹ и R² могут быть связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и из 2-9 углеродных атомов, и незамещенной или замещенной следующими группами:

30 1) гидроксид,
2) C₁₋₄алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

40 a) галогеном,
b) гидроксид,
c) C₁₋₃алкокси,
d) арилом,
e) 5-7-членной циклоалкильной группой, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из:

45 I) галогена,
II) гидроксид,
III) C₁₋₃алкокси, или
IV) арила,
f) гетероцикла, или
g) -NR²
3) C₁₋₃алкокси,

50 h) -NH-CO-C₁₋₃алкилом,

55 i) -NH-C-C₁₋₃алкилом,

j) -NH-SO₂-C₁₋₃алкилом,

k) -NR₂,

l) -COOR, или

m) -((CH₂)_mO)_nR, где m равно 2-5, а n - 0,1,2 или 3, либо

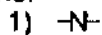
n) арил, незамещенный или замещенный одним или более атомами или группами, выбранными из следующих значений:

- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{5) } -\text{NH}-\text{C}-\text{C}_{1-3}\text{алкилом,} \\ \text{6) } -\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}\text{алкилом,} \\ \text{7) } \text{гетероциклом,} \\ \text{8) } -\text{W}-\text{арилом, или} \\ \text{9) } -\text{W}-\text{C}-\text{арилом, где W имеет указанные} \end{array}$

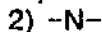


выше значения; либо

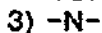
R¹ и R² могут быть связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, 1-8 углеродных атомов и одного или более незамещенного или замещенного гетероатома, выбранного из:



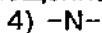
Y-R¹, где Y отсутствует или -C-Q, либо -SO₂-Q-, R¹ имеет указанные выше значения для тех случаев, когда R¹ не зависит от R² и не связан с ним, и где Q отсутствует или -O-, NR-, либо гетероцикл, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкилом,



гетероцикла,

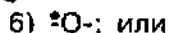


C₁₋₄алкенила, незамещенного или замещенного арилом,



SO₂-C₁₋₄алкенила, незамещенного или замещенного арилом,

5) -S(O)_p-, где p равно 0, 1 или 2, либо



R¹ и R² могут быть связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹- и 2-9 углеродных атомов, причем насыщенная кольцевая система сконденсирована (при пер. - считая) с фенильным кольцом и такое фенильное кольцо незамещено или замещено одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена,
- 2) C₁₋₃алкокси,
- 3) гидрокси,
- 4) C₁₋₄алкила,

5) -NHR¹, где R¹ имеет указанные выше значения для случая, когда R¹ не зависит от R² и не связан с ним, или

6) -NH-гетероцикла;

5 R³ представляет собой:

1) -(CH₂)_r-R⁴, где r имеет значения от 0 до 5,

2) C₁₋₄алкенил-R⁴, или

3) C₁₋₄алкинил-R⁴;

10 R⁴ представляет собой:

1) водород,

2) C₁₋₄алкил,

3) C₅₋₁₀циклоалкил, необязательно замещенный гидроксигруппой,

15 4) C₆₋₁₀арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

a) галогена,

b) гидрокси,

20 c) -NO₂ или NR²,

d) C₁₋₄алкила,

e) C₁₋₃алкокси, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из -OH или C₁₋₃алкокси,

f) -COOR,

g) -CNR₂,



h) -CH₂NR₂,



i) -CH₂NHCR,

j) -CN,

k) -CF₃,



l) -NHCR,

m) арил-C₁₋₃алкокси,

n) арила,

o) -NRSO₂R,

p) -OP(O)(OR_x)₂, или

q) R⁵, имеющего указанные ниже значения, либо

5) моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, который может быть незамещенным или замещенным радикалом R⁵ и, необязательно, одной или более следующими группами:

a) галогеном,

b) C₁₋₄алкилом, или

c) C₁₋₃алкокси;

R_x представляет собой H или арил;

55 R⁵ представляет собой:

1) -W-(CH₂)_m-NR⁶R⁷, где W имеет указанные выше значения, m равно 2-5, а R⁶ и R⁷, независимо друг от друга, представляют собой:

a) водород,

b) C_{1-5} алкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

- I) C_{1-3} алкокси,
- II) $-OH$, или
- III) $-NR_2$,

c) одинаковые или различные группы, соединенные друг с другом с образованием 5-7-членного гетероцикла, такого как морфолино, содержащего до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из R , $-O-$, O , $-S-$ или $-SO_2-$, причем такой



гетероцикл может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом, или

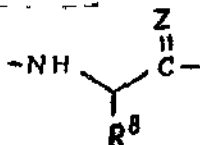
d) ароматический гетероцикл, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

- I) C_{1-4} алкилом, или
- II) $-NR_2$,

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где q равно 1-5, а R^6 и R^7 имеют указанные выше значения, за исключением того случая, когда R^6 и R^7 представляют собой H или незамещенный C_{1-6} алкил, или

3) бензофурил, индолил, азациклоалкил, азабицикло- C_{7-11} циклоалкил, либо бензопиперидинил, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкилом;

В отсуствует или представляет собой группу:



в которой R^8 представляет собой:

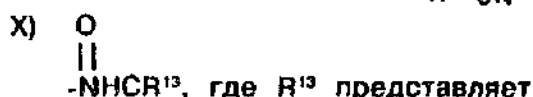
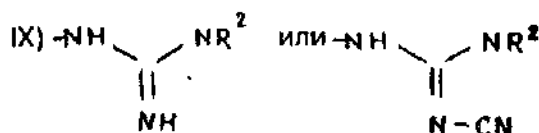
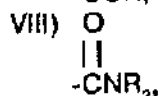
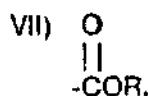
- 1) $-CH(CH_3)_2$,
- 2) $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, или
- 3) фенил;

J^1 и J^2 , независимо друг от друга, представляют собой:

1) $-YR^9$, в которой Y представляет собой $-O-$ или $-NH-$, а R^9 представляет собой:

a) водород,
b) C_{1-5} алкил, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

- I) $-NR^2$,
- II) $-OR$,
- III) $-NHSO_2C_{1-4}$ алкилом,
- IV) $-NHSO_2$ арилом или $-NHSO_2$ (диалкиламиноарилом),
- V) $-CH_2OR$,
- VI) $-C_{1-4}$ алкилом,



собой:

- A) $-H$,
- B) $-C_{1-4}$ алкил,
- C) $-арил$,
- D) $-гетероцикл$, или
- E) $-NH-$, $-O-$ или $-(CH_2)_n-$, где n равно 0, 1, 2 или 3, замещенную:

I) $-C_{1-4}$ алкилом, незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из арила или гетероцикла, или

II) арилом, незамещенным или замещенным гетероциклом,

XI) $-NR^{10}A^-$, где A^- — противоион,

XII) $-NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} имеют одинаковые или различные значения и представляют собой C_{1-5} алкилы, соединенные непосредственно с образованием 5-7-членного гетероцикла, содержащего до одного дополнительного гетероатома, выбранного из $-O-$, $-S-$ или $-NR-$,

XIII) арилом,

XIV) $-CHO$,

XV) $-OP(O)(OR_x)_2$,

XVI) O

$||$

$-O-C-C_{1-4}$ алкилом, замещенным одним или более амином или четвертичным амином, или $-O-((CH_2)_mO)_n-R$, либо $-OP(O)(OR_x)_2$,

XVII) O

$||$

$-OC-R$ или

XVIII) O

$||$

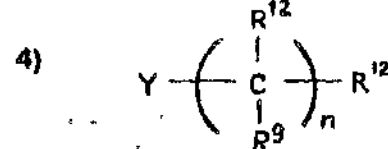
$-OC-NH-CH_2$ гетероциклом или

c) $-((CH_2)_mO)_n-CH_3$ или $-(((CH_2)_mO)_n)H$, где m и n имеют указанные выше значения,

2) $-M(R^9)_2$,

3) $-NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} имеют указанные выше значения, или

55



где Y, R⁹ и n имеют указанные выше значения;

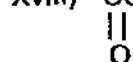
а R¹² представляет собой:

- 1) водород,
- 2) арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

а) R¹⁴, где R¹⁴ представляет собой:

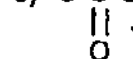
- I) галоген,
- II) -OR,
- III) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CNR}^2 \end{array}$,
- IV) -CH₂NR₂,
- V) -SO₂NR₂,
- VI) -NR₂,
- VII) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHCR} \end{array}$,
- XVIII) -C₁₋₄алкил,
- IX) фенил,
- X) -CF₃,

- XI) -N-SO₂R,
- XII) -OP(O)(OR_x)₂, или
- XVIII) -COR



b) -C₁₋₄алкил-NR₂, или

c) -O-C-C₁₋₄алкила, замещенного одним



или более амином, либо четвертичным амином, или -OP(O)(OR_x)₂,

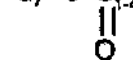
3) такой гетероцикл, как изохроман, хроман, изотизохроман, тизохроман, бензимидазол, бензотиопиран, оксобензотиопиран, бензопиран, бензотиопиранилсульфон, бензотиопиранилсульфоксид, причем указанное кольцо или кольца могут быть незамещенными или замещенными одной или более из следующих групп:

а) R¹⁴, имеющей указанные выше значения,

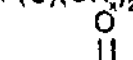
b) -OC₁₋₄алкенилом,

c) фенил-C₁₋₄алкилом,

d) -O-C₁₋₄алкилом, замещенным одной



или более группами, выбранными из амина или четвертичного амина, либо -OP(O)(OR_x)₂, или -O((CH₂)_mO)_n-R, или



e) -O-C-O-((CH₂)_mO)_n-R,

4) 5-7-членное карбоциклическое или 7-10-членное бициклическое кольцо, такое как циклопентан, циклогексан, индан, норборнан, нафталин, тиопиран, изотиопиран, либо бензопиран, причем карбо-

циклическое кольцо может быть незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп.

а) R¹⁴, имеющей указанные выше значения,

b) -CH₂OR,

c) -(CH₂)_n-NR², C₅₋₁₆алкилом, пиридином,

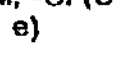
10 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ | \quad || \\ -(\text{CH}_2)_n-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{OR}, \\ ((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}, \text{ хинуклидинимил}, \text{ замещенным R}, \text{ пиперазин-C}_{1,4}\text{алкил-бензилом}, \text{ замещенным одним или несколькими R}, \text{ или морфолино-C}_{1,4}\text{алкилбензилом}, \end{array}$

15



d) -O-C-C₁₋₄алкилом, замещенным одним или более амином, четвертичным амином, -OP(O)(OR_x)₂ или -O-((CH₂)_mO)_n-R,

20



-O-C-O-((CH₂)_mO)_n-R, или

f) -C₁₋₄алкилфенолом;

или фармацевтически приемлемые соли указанных выше соединений.

Предпочтительными являются соединения, у которых радикалы R¹ и R² связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен радикал R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹ и 2-9 углеродных атомов, которая незамещена или замещена следующими группами:

1) гидроксид,

2) C₁₋₄алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

40

a) гидроксид,

b) C₁₋₃алкокси,

c) арила,

45

d) 5-7-членной циклоарадикальной группы, незамещенной или замещенной одной или более из следующих групп:

I) галогена,

II) гидроксид,

III) C₁₋₃алкокси, или

IV) арила,

50

e) гетероцикла, или

f) -NR²,

3) C₁₋₃алкокси,

4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

55

-NH-COC₁₋₃алкилом,

5) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

-NH-C-C₁₋₃алкилом,

6) -NH-SO₂C₁₋₃алкилом,

7) -W-арил, или

8) -W-C-арилом, где W представляет



собой -O-, -S- или -NH;

либо R¹ и R² связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен радикал R¹⁰, 1-8 углеродных атомов и одного или более замещенных или незамещенных гетероатомов, выбранных из:

1) группы -N-



2) C₄-алкенила, незамещенного или замещенного арилом,

3) -S(O)_p-, в которой p равно 0, 1 или 2, либо

4) -O-, или

R¹ и R² связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен радикал R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, которая состоит из атома азота, к которому присоединен радикал R¹ и 2-9 углеродных атомов, причем в такой системе насыщенное кольцо сконденсировано с фенильным кольцом и указанное фенильное кольцо незамещено или замещено одной или более из следующих групп:

1) C_{1,3}-алкокси,

2) гидрокси,

3) C_{1,4}-алкилом, или

4) -NHR¹, в которой R¹ имеет указанное выше значение для случая, когда R¹ не зависит и не связан с радикалом R².

Второе, наиболее предпочтительное воплощение настоящего изобретения, дополнительно ограничено соединениями, в которых

R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и 2-9 углеродных атомов и незамещенной или замещенной следующими группами:

1) гидрокси,

2) C_{1,4}-алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

a) гидрокси,

b) C_{1,3}-алкокси,

c) арилом,

d) 5-7-членной циклоалкильной группой, незамещенной или замещенной одной или более из следующих групп:

I) галогеном,

II) гидрокси,

III) C_{1,3}-алкокси, или

IV) арилом,

e) гетероциклом, или

f) -NR²,

3) C_{1,3}-алкокси,

4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH-CO-C}_{1,3}\text{-алкилом,} \end{array}$

5) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH-C-C}_{1,3}\text{-алкилом,} \end{array}$

6) -NH-SO₂-C_{1,3}-алкилом,

7) -W-арилом, или

8) -W-C-арилом



где W представляет собой -O-, -S- или -NH-; либо

R¹ и R² связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, 1-8 углеродных атомов и одного или более незамещенных или замещенных гетероатомов, выбранных из:

1) -N-



2) -S(O)_p-, где p равно 0, 1 или 2, либо

3) -O-;

R² представляет собой бензил, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

a) гидрокси,

b) -NO₂ или -NR²,

c) C_{1,4}-алкилом,

d) -C_{1,3}-алкокси, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из -OH или C_{1,3}-алкокси,

e) -CNR²



f) -CH₂NR²,

- g) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CH}_2\text{NHCR}_1 \end{array}$
 h) $-\text{CF}_3$
 i) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHCR}_1 \end{array}$
 j) $-\text{NRSO}_2\text{R}_1$
 k) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, или
 l) $-\text{R}^5$;

а В отсутствует.

Третье, наиболее предпочтительное воплощение настоящего изобретения, дополнительно ограничивается соединениями, в которых:

X представляет собой OH;

Z представляет собой -O;

R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и 2-9-углеродных атомов, которая может быть незамещена или замещена группой -W-арил или -W-C-арил, либо



R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, 1-8-углеродных атомов и одной из групп -N-, в которой Y отсутствует или O,



либо -SO₂-Q-, R¹ имеет выше указанные значения для тех случаев, когда R¹ не зависит от R² и не связан с этим радикалом, а Q отсутствует или -O-, NR- либо гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом;

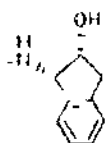
R³ представляет собой бензил, незамещенный или замещенный одной или более групп, выбранных из

1) гидрокси,

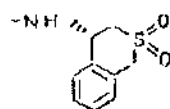
2) C₁₋₃алкокси, замещенной одной или более группами -OH, либо

3) группой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$;

J¹ представляет собой -NH-C₁₋₄алкил; а J² представляет собой группы

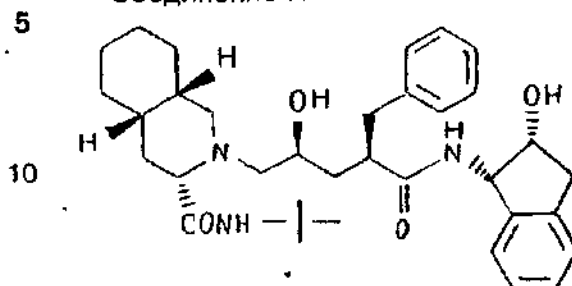


или



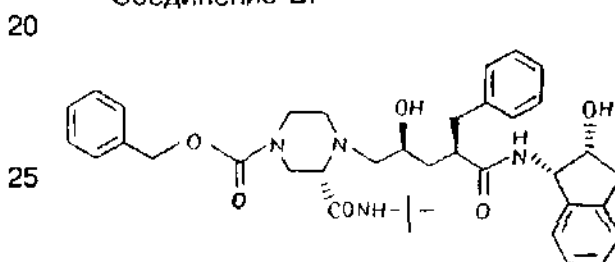
Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения A-H и J, указанные ниже.

Соединение A:



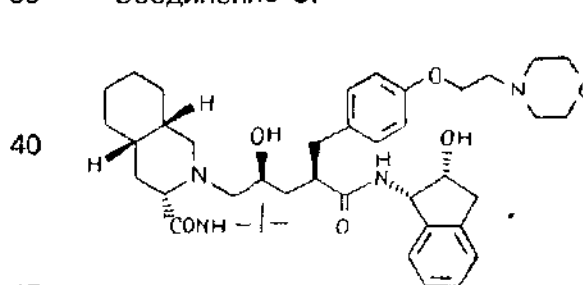
15 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид;

Соединение B:



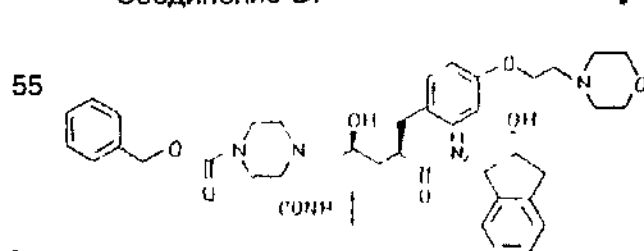
30 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-пиперазинил]}пентанамид;

Соединение C:



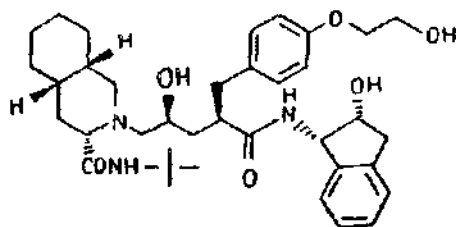
45 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{4-[2-(4-морфолинил)-этокси]-фенил/метил}-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид;

Соединение D:



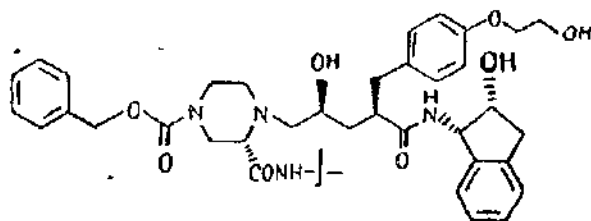
N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
(/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил)-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензи-
локси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)
пиперазинил]} пентанамид;

Соединение E:



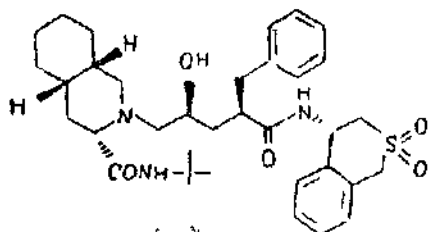
N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
(/4-[(2-гидрокси)этокси]-фенил/метил)-
4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутил-
карбамоил)]-(4aS,8aS)-декагидро-
изохинолин]ил} пентанамид;

Соединение F:



N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
(/4-[(2-гидрокси)этокси]-фенил/метил)-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил]}-пентанамид;

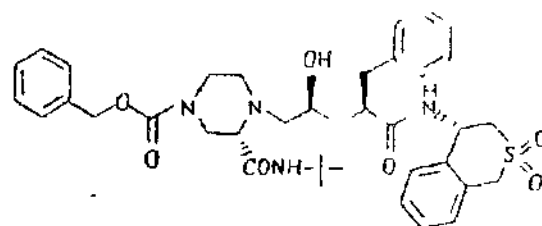
Соединение G:



N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксо-
бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-
гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)]-(4aS,8aS)декагидроизохинолин]
ил} пентанамид;

Соединение H:

5

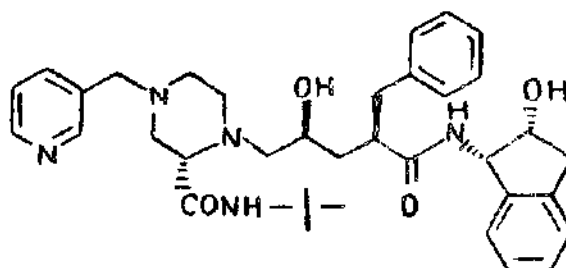


10

N-[4-(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-
диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензил-окси-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил]} пентанамид;

Соединение J (L-735,524):

25



30

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-пи-
ридилметил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]} пентанамид.

Новые соединения настоящего изоб-
ретения также включают, но не ограничи-
ваются следующими соединениями:

35

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)феноксипролинамид]ил} пента-
намид;

40

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)-2-нафтилокси-пролинамид]
ил} пентанамид;

45

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)-1-нафтилокси-пролинамид]
ил} пентанамид;

50

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)амино-5-{2-[3(S)-N'-(
трет.-бутилкарбамоил)]-(4aS,8aS)дека-
гидроизохинолин]ил} пентанамид;

55

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[4-бен-
зоил-2-(S)-N'-(трет.-бутилкарбоксамидо)
пиперазинил]} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фе-
нилпропионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]} пентанамид;

нилпропил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)риперазинил} пентанамид;

N-{2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4-(S)амино-5-[1-[4-карбобензилокси-2(S)-N⁺-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]] пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этоксифенил]метил-
/4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет.-бутил)-4-
(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-{4-[2-(4-морфолинил)-этоксифенил]метил}-4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет. бутил-4-(S)-2-нафтилоксипролинамид)ил]пентанамид:

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
[4-/2-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет.-бутил-
4(S)-1-нафтилоксипролинамид)ил]пентана-
мид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-трет.-бу-
тилкарбамоил]}-(4aS,8aS)-декагидро-
изохинолин[ил]пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпро-
пионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-гидрокси-5-{1-(4-бензоил)-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпро-
пил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)]
пиперазинил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{4-/2-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}#4(S)-амино-5-{1-[1-(4-карбобензи-
локси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)
пиперазинил]пентанамид};

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
-/4-[(2-гидрокс)этокс]фенил/метил)-
4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-бутил)-4(S)-
феноксипролинамид]ил} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
{/4-[2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-2-
нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
(/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил)-
4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-(S)-1-
нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид:

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарба-

моил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}
пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенил-пропио-
нил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-
пиперазинил]}пентанамид;

N-[2(R)-гидроксн-1(S)-ндднл]-2(R)-
-4(S)-гидроксн-5-{1-[4-бензоил-2(S)-N'-
(трет.-бутилкарбамоил)пиперазнл]}пен-
танамлд:

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропил)-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)]пипера-
разинил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
-{4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-амино-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-
N'-(трет.-бутилкарбамоил)пипера-
зинил]}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-бутил)-4-(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1Н-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4-(S)-1-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[4-(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенил-метил-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ид}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксбензотиопиранил]-2(R)-фенил-метил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид}:

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенил-метил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-бензоил-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид}:

N-[4(S)-3,4-дигидро-1Н-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид или

[4(S)-3,4-дигидро-1Н-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенил-метил-4(S)-амино-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]}пентанамид.

Соединения настоящего изобретения могут иметь асимметрические центры и существовать в виде рацематов, рацемических смесей, а также в виде индивидуальных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения.

В том случае, когда группы, которые могут иметь различные значения (например, арил, гетероцикл, R, R', R²A-, n, Z и т.п.) присутствуют более одного раза, как заместители любого сорта или как составляющие формулы I, их конкретные значения в каждом случае не зависят от значений в каком-либо ином случае. Следует отметить, что комбинации заместителей и/или групп, которые могут иметь различные значения, допустимы лишь в том случае, когда такие комбинации обеспечивают существование устойчивых соединений.

Термин "алкил", используемый в настоящем описании, за исключением тех случаев, когда это отмечено особо, охватывает насыщенные алифатические углеводородные группы как нормального, так и изо-строения, содержащие конкретное число углеродных атомов (Me обозначает метил, Et - этил, Pr - пропил, Bu - бутил); термин "алкокси" используется для обозначения алкильной группы с указанным числом углеродных атомов, связанных друг с другом через кислородный мостик; под термином "циклоалкил" подразумеваются такие насыщенные кольцевые группы, как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил (C₆H) и циклогептил. Под термином "алкенил" подразумеваются углеводородные группы нормальной или разветвленной конфигурации, содержащие одну или более двойных углерод-углеродных связей, находящихся в любом устойчивом положении цепи, такие как этенил, пропенил, бутенил, пентенил и т.п. Под термином "алкинил" подразумеваются углеводородные группы нормального или изо-строения, содержащие одну или более тройных углерод-углеродных связей, которые могут быть локализованы в любом стабильном участке цепи, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п. Используемый в тексте термин "галоген" ("Halo") относится к атомам фтора, хлора, брома и иода; термин "противоион" относится к таким небольшим с зарядом минус 1 анионам, как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат, трифторацетат, перхлорат, нитрат, бензоат, малеат, тартрат, полутартрат, бензолсульфонат и т.п.

Используемый в тексте термин "арил", за исключением особо оговоренных слу-

чаев, означает фенил (Ph) или нафтил. Термин "карбоциклический" охватывает 5-7-членное углеродное кольцо или 7-10-членное бициклическое углеродное кольцо, причем любое из таких колец может быть как насыщенным, так и ненасыщенным.

Используемый в тексте описания термин "гетероцикл" или "гетероциклический", за исключением особо отмеченных случаев, относится к 5-7-членной моно- или бициклической, либо устойчивой 7-10-членной бициклической гетероциклической кольцевой системе, любое из колец которой может быть насыщенным или ненасыщенным и состоять из углеродных атомов и 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем такие гетероатомы, как азот и сера, могут быть необязательно окисленными, а азотный гетероатом может быть необязательно четвертичным, и такие группы могут быть бициклическими, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец может быть сконденсировано с бензольным кольцом. Такое гетероциклическое кольцо может быть присоединено по любому гетероатому или углеродному атому, когда такое присоединение обеспечивает получение устойчивой структуры. Примерами таких гетероциклических элементов могут служить пиперидинил, пиперазинил, 2-оксипиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиоморфолинил сульфен и оксадиазолил.

Термин "морфолино" идентичен морфолину.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (в виде водно- или маслярастворимых продуктов, либо диспергируемых веществ) включают традиционные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония, которые получают из неорганических, либо органических солей или оснований. Примерами таких солей присоединения могут служить ацетат, ади-

пинат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфонат, этилсульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, полусульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Основные соли включают соли аммония, такие соли щелочных металлов, как соли натрия и калия, такие соли щелочноземельных металлов, как соли кальция и магния, такие соли с органическими основаниями, как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, а также такие соли, в которых кислотными компонентами являются такие аминокислоты, как аргинин, лизин и т.д. Кроме того, основные азот-содержащие группы могут быть переведены в форму четвертичных солей с помощью таких агентов, как низшие алкилгалогениды, например метил, этил, пропил и бутил хлориды, бромиды и иодиды; такие диалкилсульфаты, как диметил-, диэтил-, дибутилсульфаты; диамилсульфаты, такие как длинно-цепочные галогениды, как децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды, такие аралкилгалогениды, как бензил и фенетил бромиды и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают этоксисульфатные и сульфатные соли.

Ниже представлены схемы I-III, описывающие получение новых соединений настоящего изобретения. В следующих далее таблицах 1 и 2 иллюстрируются соединения, которые могут быть получены в рамках схемы I-III. Схемы I-III не ограничиваются соединениями, указанными в таблицах, или какими-либо конкретными заместителями, используемыми в схемах для иллюстрации. Примеры конкретно иллюстрируют применение следующих ниже схем на конкретных соединениях.

Реакции амидного сочетания, используемые для получения соединений настоящего изобретения, обычно осуществляют карбодиимидным методом с помощью таких реагентов, как дициклогексилкарбодиимид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид. Другие методы образования амидной или пептидной связи включают, но не ограничиваются ими, синтетические маршруты, реализуемые через хлорангидрид кислоты, азид, смешанный

ангидрид или активированный сложный эфир. Обычно амидное сочетание осуществляют в жидкой фазе, однако может также использоваться твердофазный синтез с применением классического метода Мэррифилда. Присоединение и удаление одной или более защитных групп осуществляют традиционными методами.

Дополнительная информация, касающаяся синтетических аспектов, содержится в ЕРО 0337714.

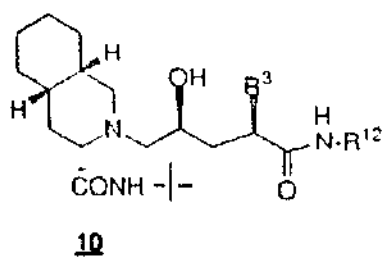
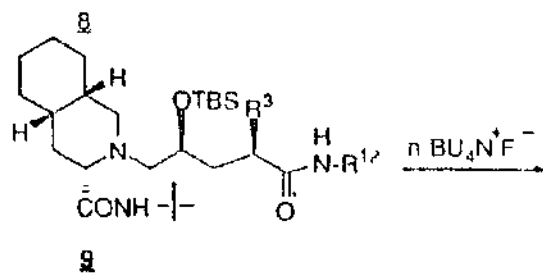
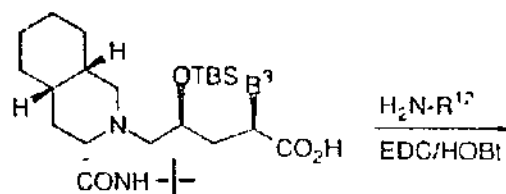
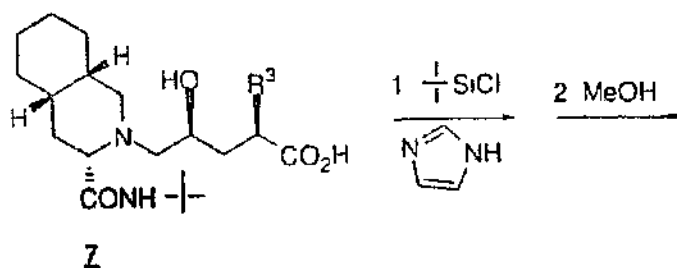
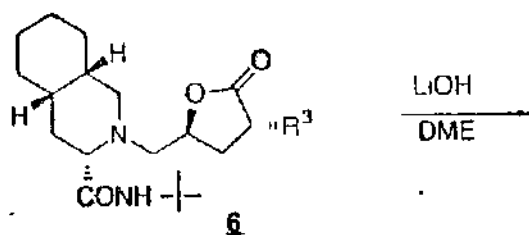
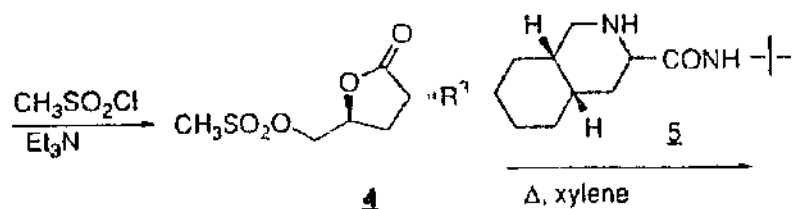
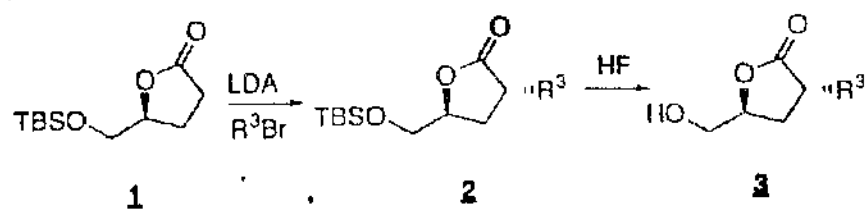
Один из методов получения соединений формулы (I) представлен схемой 1. Дигидро-5(S)-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-3(2H)-фуранон (ниже, соединение 1) получают стандартными методами, известными в данной области, из выпускаемого промышленностью дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-2(3H)-фуранона. После алкилирования соединения 1 с образованием соединения 2, защитную группу лактона 1 удаляют с помощью водного раствора HF с получением соединения 3.

Спиртовую группу соединения 3 активируют путем превращения в такую уходящую группу, как мезилат, тозилат или трифилат, в результате обработки спирта хлористым сульфонилом, или таким ангидридом сульфокислоты, как ангидрид трифторметансульфокислоты, в присутствии такого затрудненного аминного основания, как триэтиламин, диэтил-изопропиламин или 2,6-лутидин, в результате чего получают соединение 4. Уходящую группу соединения 4 заменяют на амин 5, например N'-трет.-бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)-карбоксамид, в среде такого высококипящего растворителя, как ДМФ или ксилол, в результате чего получают соединение 6. Трифторметансульфонилокси-группа может быть заменена на амин при комнатной температуре в среде такого растворителя, как изопропанол, в результате обработки N,N-диизопропилэтиламином.

Соединение 6 гидролизуют с помощью водного раствора гидроксида лития или натрия и полученную в результате гидроксикислоту 7 превращают в защищенную гидроксикислоту 8. Гидроксильную группу удобнее всего защищать такой стандартной силильной защитной группой, как трет.-бутилдиметилсилил или трет.-бутилдифенилсилил.

Защищенную гидроксикислоту подвергают сочетанию с желаемым амином R12 с образованием соединения 9 и силильную защитную группу удаляют с помощью иона фторида, в результате чего получают соединение 10.

Схема 1



Третий способ получения продуктов общей формулы (I) показан на схеме III. Защиту пирролидиновой -NH-группы соединения 17 осуществляют с помощью BOC-ангидрида и диметиламинопиридина с получением защищенного соединения 18. Алкилирование соединения 18 осуществляют в виде стадии, первая из которых заключается в депротонировании 18 таким сильным основанием, как литийгексаметилдисиламид (LHMDS) или литийдиизопропиламид (LDA) после чего осуществляют вторую стадию присоединения галогенного алкила (например, бромистого бензила) с получением соединения 19.

TBS-защитную и BOC-защитную группы соединения 19 удаляют путем обработки водным раствором HF в ацетонитриле с образованием спирта 20. В результате метилирования первичного спир-

та 20 с помощью метансульфонилхлорида и триэтиламина, либо пиридина, получают мезилат 21, который нагревают с амином при кипении в таком спиртовом растворителе, как метанол или изопропанол, содержащем избыток карбоната калия, в результате чего получают такой аминопирролидинон, как соединение 22. Пирролидиновую -NH-группу соединения 22 вновь защищают BOC-группой, как описано выше, и полученное в результате соединения 23 гидролизуют с раскрытием цикла с помощью такого основания, как гидроксид лития или натрия, в результате чего получают кислоту 24. Затем соединение 24 подвергают сочетанию с амином NH_2R^{12} , используя стандартную методику, и группу BOC удаляют с помощью газообразной HCl или трифторуксусной кислоты с получением желаемого продукта, представленного соединением 25.

Схема III

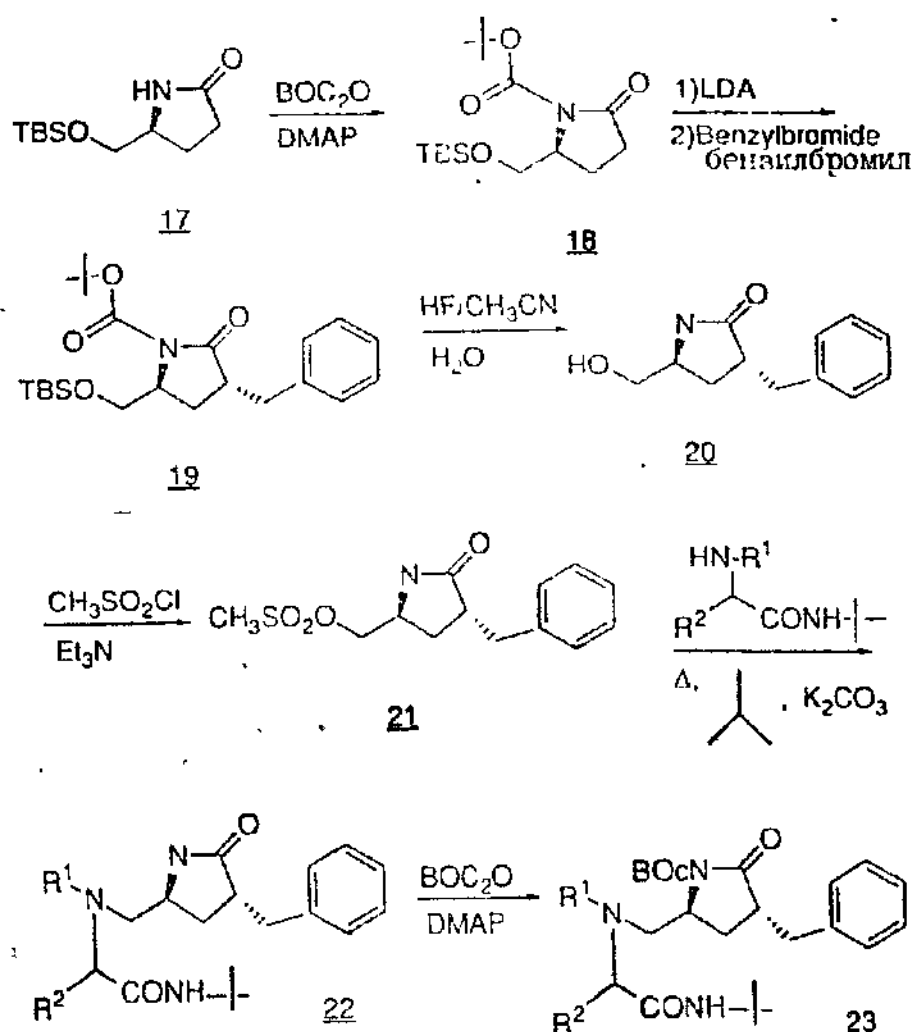
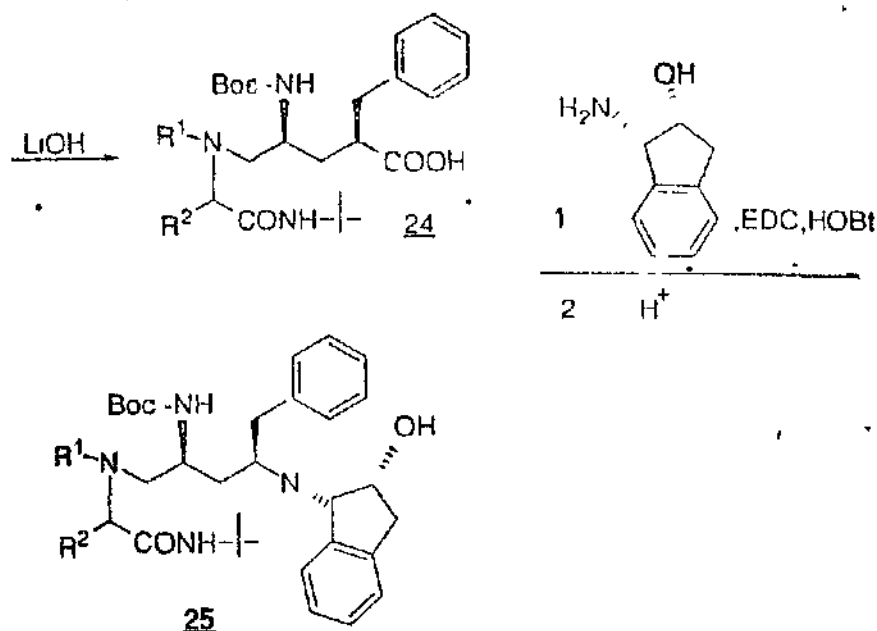
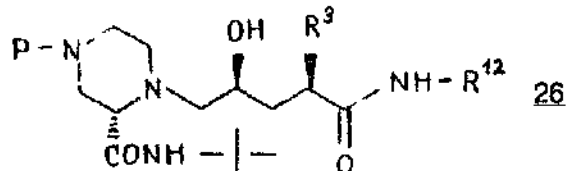


Схема I' (продолжение)



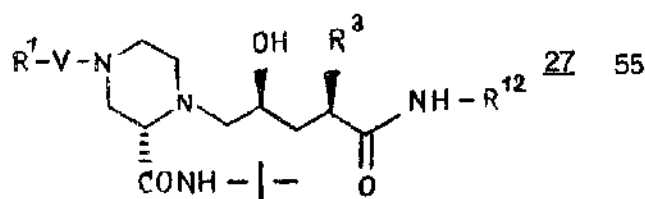
Соединение формулы 26.



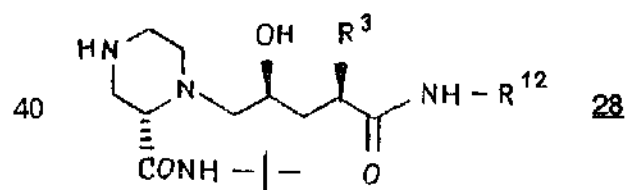
в которой P представляет собой такую азот-защищающую группу, -BOC или -CBZ,

предпочтительно получают в соответствии со способом, описанным на схеме I, предпочтительно используя 5-трифторметансульфонилоксиметилловый аналог лактона 4 (см. пример 15, стадия I).

Соединение формулы 27:



35 может быть получено различными путями из соединения 28



45 которое получают после удаления азот-защищающей группы в соединении 26 с использованием методов, хорошо известных в данной области, например путем каталитического гидрирования с целью удаления CBZ группы или путем обработки триметилсилилтрифлатом и 2,6-лутидином при примерно 0°C в таком растворителе, как CH_2Cl_2 с целью удаления BOC группы.

50 Так, например, атом азота, находящийся в положении 4 пиперазина в соединении 28, может быть подвергнут алкилированию соединением формулы R^1-X в таком растворителе, как ДМФ, в присутствии EtN_3 при комнатной температуре, при-

чем X, представляющий собой -Cl, Br или -J либо сульфонамидную группу, может быть получен обработкой соединения 28 сульфонилхлоридом формулы R^1SO_2Cl в аналогичных условиях. Кроме этого, методы стандартного амидного сочетания могут использоваться для образования амидной группы в положении 4 пиперазина. Техника таких методов хорошо известна специалистам в данной области. Группа R^1 в R^1-X или R^1SO_2Cl имеет значения указанные выше в определении соединений формулы I, в которой R^1 не зависит от R^2 и не связан с ним, за исключением того, что R^1 не является водородом или группой со свободным гидроксигруппой, например -C₄ алкилом, замещенным гидроксигруппой, и также за исключением того, что R^1 может представлять собой арил, замещенный гидроксигруппой.

Соединения настоящего изобретения также проиллюстрированы в следующих ниже таблицах 1-4.

Соединения настоящего изобретения используются для подготовки и проведения скрининговых анализов на антивирусные соединения. Так, например, соединения настоящего изобретения используются для выделения энзимных мутантов, представляющих собой отличные инструменты скрининга на более мощные антивирусные соединения. Кроме того, соединения настоящего изобретения используются для установления или определения места присоединения других антивирусных агентов к ВИЧ-протеазе, например, в результате конкурентного ингибирования. Таким образом, соединения настоящего изобретения являются коммерческими продуктами, предназначенными для продажи в указанных выше целях.

Соединения настоящего изобретения используются для ингибирования ВИЧ-протеазы, профилактики или лечения инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и лечения развивающегося в результате патологического состояния, такого как СПИД. Лечение СПИДа или профилактика, либо лечение инфицирования ВИЧ, рассматривается как включающее, но не ограничивающееся лечением большого числа состояний ВИЧ-инфицирования: СПИДа, ARC (родственный СПИДу комплекс), как симптоматический, так и асимптоматический, а также реальной или потенциальной подверженности ВИЧ. Так, например, соединения настоящего изобретения используют для лечения ВИЧ-инфицирования после предполагаемого последующего воздействия ВИЧ, напри-

мер, в случае переливания крови, трансплантации органов, замене жидкостной среды тела, укусов насекомых, случайного укола иглой или воздействия на кровь человека в ходе хирургического вмешательства.

В этих целях соединения настоящего изобретения применяют орально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или методы вливания), в виде ингаляционного спрея, либо ректально, в виде единичных дозированных рецептур, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, присадки и связующие вещества.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением дополнительно предусматривается способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения ВИЧ-инфицирования и СПИДа. Такое лечение включает применение на пациенте, нуждающемся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей фармацевтический носитель и терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Такие фармацевтические композиции могут быть в виде орально применяемых суспензий или таблеток; спреев для вдыхания через нос; стерильных препаратов для инъекций, например, стерильных водных или маслосодержащих суспензий, или свечей.

При оральном применении в виде суспензий такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области создания фармацевтических рецептур, и они могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для обеспечения массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости, а также подслащающие агенты или отдушки, известные в данной области. В качестве таблеток немедленного выделения такие композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дикальций фосфат, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксципиенты, наполнители, расширяющие агенты, дезинтеграторы, разбавители и смазывающие агенты, известные в данной области.

При применении в качестве носового аэрозоля или для ингаляции такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области изготовления фармацевтических рецептур, и

они могут быть выполнены в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих предохраняющих агентов, промоторов абсорбции для усиления биоприменимости, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области.

Растворы для инъекций или суспензии формируют в соответствии с известными методами с использованием таких нетоксичных, парентерально применимых разбавителей или растворителей, как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или таких подходящих диспергирующих или смачивающих и суспендирующих агентов, как стерильные, успокаивающие, устойчивые масла, включающие синтетические моно- или диглицериды, а также жирные кислоты, например олеиновую кислоту.

При ректальном применении в виде свечей такие композиции готовят путем смешивания лекарства с таким подходящим, не вызывающим раздражения эксципиентом, как масло какао, синтетические глицеридные эфиры или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми веществами при обычных температурах, но ожижаются и/или растворяются в ректальной полости с выделением лекарства.

Уровни дозировок порядка 0,02–5,0 г или 10,0 г в день являются подходящими для лечения или профилактики указанных выше состояний, причем оральные дозировки в 2–5 раз выше. Так например, ВИЧ-инфицирование эффективно лечится в результате применения 1,0–50 мг соединения на килограмм веса тела в течение 1–4 раз в день. В соответствии с одним из предпочтительных режимов лечения на каждом пациенте орально применяют 100–400 мг препарата каждые 6 ч. Однако следует иметь в виду, что конкретный уровень дозировок и частота их применения для каждого конкретного пациента может изменяться и будет зависеть от большого числа факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия такого соединения, возраст пациента, вес тела, общее состояние здоровья, пол пациента, тип диеты, тип и время применения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния и тип используемой терапии.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединений, инги-

бирующих ВИЧ-протеазу с одним или более агентами, используемыми для лечения СПИДа. Так например, соединения настоящего изобретения могут эффективно применяться в период как до, так и после воздействия, в комбинации с эффективными количествами СПИД-антивирусных агентов, иммуномодуляторов, противомикробных агентов или вакцин, известных специалистам в данной области (табл. 5)

Следует иметь в виду, что сфера комбинации соединений настоящего изобретения со СПИД-антивирусными агентами, иммуномодуляторами, противомикробными агентами или вакцинами не ограничивается теми, что перечислены в приведенной выше таблице, и в принципе может включать любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, используемой для лечения СПИДа.

Некоторые соединения, указанные в таблице, представляют собой следующие вещества: 1-697,661 или '661', представляет собой 3-([4,7-дихлор-(1,3-бензоксазол-2-ил)метил]амино)-5-этил-6-метилпиридин-2(1H)-он; 1-696,229 представляет собой 3-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)этил]-5-этил-6-метилпиридин-2(1H)он. Синтезы 1-697,661 и 1-696,299 описаны в EPO 484071 и EPO 462800 и на них ссылаются в настоящем описании. Синтезы ddC, ddI и AZT также описаны в EPO 484071.

Предпочтительными комбинациями являются одновременно или чередующиеся обработки ингибитора ВИЧ-протеазы и нуклеозидного ингибитора ВИЧ обратной транскриптазы. Необязательным третьим компонентом в комбинации является нуклеозидный ингибитор ВИЧ обратной транскриптазы, такой как AZT, ddC или ddI. Предпочтительным ингибитором ВИЧ протеазы является L-735,524 (соединение 1). Предпочтительные нуклеозидные ингибиторы ВИЧ обратной транскриптазы включают L-697,661. Такие комбинации могут оказывать синергитические воздействия на ограничение распространения ВИЧ. Предпочтительными комбинациями являются следующие: (1) L-735,524 с L-697,661 и необязательно AZT или ddI, либо ddC; (2) L-735,524 с любым агентом, выбранным из AZT, или ddI, либо ddC.

Анализ на ингибирование микробальной экспрессированной ВИЧ протеазы.

Исследование ингибирования реакции экспрессирования протеазы в *Escherichia coli* в присутствии пептидного субстрата (Val-Ser-Gln-Asn-(бетанафтил)Ala-Pro-Ile-Val, 0,5 мг/мл во время иницирования

реакции) проводят в 50 mM ацетата натрия, при pH 5,5, температуре 30°C в течение 1 часа. Различные концентрации ингибитора в 1,0 мкл ДМСО добавляют к 25 мкл пептидного раствора в воде. Реакцию инициируют добавлением 15 мкл 0,33 nM протеазы (0,11 мкг) в 0,133 M растворе ацетата натрия при pH 5,5 и 0,1% альбумина бычьей сыворотки. Реакцию прекращают с помощью 160 мкл 5% фосфорной кислоты. Продукты реакции разделяют методом HPLC (обратимая фаза УУДАС C-18 с широкими порами, 5 см, ацетонитрильный градиент, 0,1% фосфорной кислоты). Степень ингибирования реакции определяют по высотам пиков продуктов. Хроматограммы независимо синтезированных продуктов, полученные методом HPLC, служат количественными стандартами и с их помощью подтверждают состав продуктов. С помощью продуктов, синтезированных в примерах 1-7 включительно, установлено, что значения IC_{50} лежат в интервале 1-100 nM. Значения IC_{50} для соединений А, В и I составляет величины от примерно 0,3 до примерно 6 nM.

Ингибирование распространения вируса. А. Приготовление суспензии клеток MT-4, инфицированных ВИЧ.

MT клетки инфицируют в день 0 при их концентрации 250000 на мл 1:1000 разбавлением штамма ВИЧ-1 линии IIIb (конечное значение 125 рг р24/мл; достаточно для выхода инфицированных клеток в первый день $\leq 1\%$ и 25-100% на четвертый день). Клетки инфицируют и выращивают в следующей среде: RPMI 1640 (Виттакер Биопродактс), 10% инактивированной сыворотки коровьего молока, 4 mM глутамин (Гибко Лабс.) и 1:100 пенициллин-стрептомицин (Гибко Лабс.).

Полученную смесь инкубируют в течение ночи при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 .

В. Обработка ингибиторами

Готовят матрицу наномолярных концентрационных интервалов парных комбинаций (см. табл. 6). В первый день аликвоты в 125 мкл ингибиторов добавляют к равным объемам клеток MT-4, зараженных ВИЧ (50000 клеток в пробирке), находящихся в 96 пробирках на микротитрической пластине для клеточных культур. Инкубирование продолжают в течение 3 дней при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 .

С. Измерение распространения вируса

С использованием многоканального пипетора осажденные клетки ресуспендируют и 125 мкл собирают на отдельную

микротитрическую пластину. Верхний слой анализируют на присутствие ВИЧ р24 антигена.

Концентрацию ВИЧ р24 антигена измеряли с помощью энзимного иммуноанализа, описанного ниже. Аликвоты р24 антигена, подлежащие измерению, добавляют в микропробирки, покрытые моноклональным антителом, специфичным на антиген ядра ВИЧ. На этой и других соответствующих стадиях микропробирки подвергают промывке. Добавляют биотинилированное ВИЧ-специфичное антитело и затем добавляют конъюгат стрептавидина и пероксидазы хрена. В результате добавления пероксида водорода и тетраметилбензидинового субстрата происходит цветная реакция. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ВИЧ р24 антигена.

Расчет степени синергизма

Обнаружено, что парные комбинации ингибиторов (см. таблицу 6) обеспечивают явно усиленное ингибирование распространения вируса по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности или по сравнению с просто аддитивным ингибированием каждым ингибитором. Так, например, парная комбинация 524 и AZT как установлено, демонстрирует явное усиление ингибирования распространения вируса по сравнению с действием 524 и AZT по отдельности, или по сравнению с суммарным эффектом ингибирования 524 и AZT.

Полученные данные обрабатывают следующим образом: фракционные ингибиторные концентрационные соотношения (FIC) рассчитывают согласно методу Эллиона с сотр., J. Biol. Chem, 208, 477 (1954). Для различных парных комбинаций определяют минимальную сумму FIC, что соответствует максимальному синергизму (см. таблицу 6). Полученные результаты указывают на существенный синергизм в ингибировании распространения вируса. Чем меньше число, тем выше синергизм.

Т а б л и ц а 6

Парные комбинации*	Максимальный синергизм
524+ddi	0,7
524+AZT	0,7
524+661	

524 представляет собой L-735,524 (соединение J). Другие соединения также указаны в приведенной выше таблице 5.

П р и м е р 1. Получение N-(2(R)-гидроксипропан-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-N'-(трет.-бутил)-4(S)-феноксипролинамид)ил)пентанамида.

Стадия 1. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-3-фенил-пропанамида.

К холодному (0°C) раствору хлористого метилена (30 мл), содержащему 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан (750 мг, 5,0 ммоль) и триэтиламин (606 мг, 6,0 ммоль), добавляют раствор гидроцинамоил хлорида (843 мг, 5,0 ммоль) в 5 мл хлористого метилена. Через 2 ч реакционную смесь переливают в делительную воронку, содержащую 50 мл хлористого метилена, и промывают 10%-ным раствором лимонной кислоты (2x30 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-3-фенил-пропанамида.

Неочищенное белое твердое вещество на стадии 1 растворяют в 50 мл хлористого метилена и добавляют 5 мл диметоксипропана, после чего добавляют 100 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь в течение 18 часов перемешивают при комнатной температуре и затем переливают в делительную воронку и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2x30 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла, которое подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 40% EtOAc/гексан), в результате чего получают маслянистый продукт, который с течением времени закристаллизовывается.

Стадия 3. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметилпент-4-енамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-3-фенил-пропанамида (1,03 г, 2,9 ммоль) в 20 мл ТГФ, охлажденному до -78°C, добавляют n-BuLi (2,5 M, 1,40 мл, 3,5 ммоль). Через 20 минут добавляют бромистый аллил (0,48 г, 3,9 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при -78°C и затем для прекращения реакции добавляют 10 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, экстрагируют этилацетатом (2x50 мл), органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают на силикагеле с получением целевого продукта.

Стадия 4. Получение (N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-(4(RS),5-дигидроксипентанамида.

К 800 мг (2,2 ммоль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-

-фенилметил-пент-4-енамида, растворенного в 40 мл смеси ацетон/вода в соотношении 9:1, добавляют 0,8 мл 60%-ного раствора N-метилморфолин-N-оксида в воде, после чего добавляют 4 мл 2,5%-ного раствора четырехокси осмия в трет.-BuOH. Через 18 ч добавляют избыток твердого бисульфата натрия, реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и затем фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют, разбавляют 50 мл воды, экстрагируют хлористым метиленом (2x50 мл), органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде пены.

Стадия 5. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изол-пропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-4(RS)-гидрокси-5-метансульфонилокси-пентанамида.

К 200 мг (0,527 ммоль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-[4(RS)-5-дигидрокси]пентанамида, растворенного в 7 мл хлористого метилена, при 0°C добавляют триэтиламин (59 мг, 0,58 ммоль), после чего добавляют метансульфонил хлорид (66 мг, 0,579 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь промывают 10%-ным раствором лимонной кислоты (2x50 мл) и органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением мономезилата в виде смеси спиртов.

Стадия 6. Получение N'-трет.бутил-N-Вос-4(R)-гидрокси-1-пролинамида.

К раствору N-Вос-4(R)-гидроксипролина (2,00 г) в ДМФ (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляют ЕДС (1,987 г), HOBT (1,401 г), трет.-бутиламин (1,09 мл) и триэтиламин (2,41 мл). Через 18 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают 10%-ным раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом. Затем полученный раствор сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением белого твердого вещества.

Стадия 7. Получение N'-трет.-бутил-N-Вос-4(S)-фенокси-L-пролинамида.

К раствору N'-трет.-бутил-N-Вос-4(R)-гидрокси-1-пролинамида (0,6 г) в ТГФ (5 мл) добавляют фенол (0,295 г), трифенилфосфин (0,824 г) и затем прикапывают диэтилазодикарбоксилат (0,495 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при окружающей температуре и затем разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, рассолом и сушат над MgSO_4 . Концентрированием в вакууме получают желтое масло, которое очищают

методом хроматографии (элюирование смесью гексан:EtOAc, 1:1, 30 мм колонка).

Стадия 8. Получение N-трет.-бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамидтрифторацетата.

К раствору N'-трет. бутил-N-Вос-4(S)-фенокси-1-пролинамида (0,596 г) в хлористом метиле (4 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2 мл). Через 30 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают бледно-желтое масло.

Стадия 9. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил]-4(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамида.

К раствору соли трифторуксусной кислоты N-трет.-бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида (0,36 г) и N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-4(R)-гидрокси-5-метансульфонилокси-пентанамида (0,226 г) в 3 мл изопропанола добавляют карбонат калия (0,441 г) и реакционную смесь нагревают до 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целит, который промывают дополнительными порциями EtOAc. Фильтрат концентрируют, осадок растворяют в EtOAc (100 мл) и промывают водой, рассолом и сушат над $MgSO_4$. Растворитель удаляют в вакууме и полученное в результате масло очищают методом хроматографии однократного испарения с получением продукта в виде смеси диастереомеров.

Стадия 10. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-фенокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил]-4(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамида (0,13 г) в MeOH (5 мл) добавляют камфорсульфоокислоту (CsA) (0,070 г) при комнатной температуре. Через 5 ч добавляют еще 0,025 г CsA и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакцию прекращают с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и растворитель удаляют до остаточного объема в 4 мл. Водный раствор тщательно экстрагируют EtOAc и органический слой промывают водой, рассолом и сушат. После удаления растворителя в вакууме полученное в

результате масло очищают методом хроматографии однократного испарения с получением целевого соединения в виде белой пены. Такую пену растворяют в смеси EtOAc: гексан и маточную жидкость декантируют с масла. Затем масло сушат в высоковакуумном эксикаторе с получением белой пены.

Пример 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамида.

Стадия 1. Получение соли трифторуксусной кислоты N-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-1-пролинамида.

Следуя той же методике синтеза трифторацетата N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида, что описана в стадиях 6-8 примера 1, но заменяя фенол на 2-нафтол, получают 2-нафтилоксипролинамид.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-пролинамид]ил}пентанамида.

Целевое соединение получают, следуя методике, описанной в стадиях 9 и 10 примера 1, но заменяя используемый в стадии 9 N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамид трифторацетат на N-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-1-пролинамид трифторацетат.

Пример 3. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

Стадия 1. Получение соли трифторуксусной кислоты N-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-1-пролинамида.

Следуя практически той же методике синтеза N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида трифторацетата, что описана для стадий 6-8 примера 1, но заменяя фенол на 1-нафтол, получают 1-нафтилоксипролинамид.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N-трет.бутил]-4(S)-2-нафтилокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

Целевое соединение получают, следуя практически той же методике, что описана для стадий 9 и 10 примера 1, но заменяя используемый на стадии 9 трифторацетат N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида на трифторацетат N-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-1-пролинамида.

Пример 4. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}-пентанамида.

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)-оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

Раствор диизопропиламида лития (LDA) получают путем добавления 1,55 мл n-BuLi (2,5 M в гексане) к 0,55 мл (3,9 ммоль) диизопропиламина в 10 мл ТГФ при -78°C. Через 30 мин добавляют раствор дигидро-5(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)-оксиметил]-3(2H)-фуранона (1,38 г, 3,89 ммоль) а 5 мл ТГФ. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин добавляют бромистый бензил (0,68 г, 3,9 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 3 ч, после чего реакцию прекращают путем добавления 10%-ного водного раствора лимонной кислоты. Раствор экстрагируют этилацетатом (2x50 мл), после чего промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла. Продукт реакции очищают методом хроматографии (SiO₂, 20% EtOAc/гексан) с получением целевого соединения.

Стадия 2. Получение дигидро-5(S)-[гидроксиметил]-3(R)-фенилметил-3(H)-фуранона.

К 5,26 г дигидро-5(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в 40 мл ацетонитрила добавляют 1,34 мл 49% водного раствора HF. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют досуха и остаток распределяют между водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества (т.пл. 69-72°C).

Стадия 3. Получение дигидро-5(S)-[(метансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 2,93 г (14 ммоль) дигидро-5(S)-[гидроксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в хлористом метиле, охлажденному до 0°C, добавляют триэтиламин (1,98 мл, 15,6 ммоль), после чего добавляют метансульфонил хлорид (1,20 мл, 15,6 ммоль). Через 1 ч при 0°C реакционную смесь переливают в 10%-ный водный раствор лимонной кислоты, промывают этилацетатом (2x100 мл), который подвергают обратной промывке водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с образованием продукта в виде воскообразного коричневого твердого вещества.

Стадия 4. Получение дигидро-5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]-метил}-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К 70 мл дигидро-5(S)-[(метансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона (0,25 ммоль) в 10 мл ксилола, содержащего 100 мг карбоната калия, добавляют 65 мг (0,27 ммоль) N-трет.-бутил(4aS,8aS)-декагидроизохинолин)-3(S)-карбоксамид и реакционную смесь нагревают до 140°C. Через 6 ч реакционную смесь охлаждают, переливают в 30 мл воды, которую промывают этилацетатом (2x30 мл). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который подвергают хроматографической очистке (50/50 EtOAc/гексан) с получением продукта.

Стадия 5. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-{трет.-бутилдиметилсилилокси}-5-{2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}-пентановой кислоты.

К 130 мг (0,305 ммоль) дигидро-5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил}3(R)-фенилметил-3-(2H)-фуранона в 2 мл ДМЕ добавляют 1 мл раствора гидроксида лития. Через 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют досуха и подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3X) с целью удаления избыточного количества воды. Остаток растворяют в 5 мл ДМФ и добавляют 414 мг (6,10 ммоль) имидазола и 465 мг (3,5 ммоль) трет.-бутилдиметилсилил хлорида. Через 2 дня выстаивания при комнатной температуре к реакционной смеси добавляют 1 мл метанола и через 1 ч раствор выпаривают досуха. Остаток распределяют между насыщенным раствором NH₄Cl (водный раствор) и промывают этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла, представляющего собой смесь продукта и исходного фуранона. Полученную смесь используют в последующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-{трет.-бутилдиметилсилилокси}-5-{2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}-пентанамида.

Сырой продукт, полученный на описанной выше стадии 5, растворяют в 3 мл ДМФ, содержащего 47 мг (0,246 ммоль) ЕДС, 33 мг (0,246 ммоль) НОВТ и 37 мг 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндана. pH раствора устанавливают равным 8,5-9,0 с помощью триэтиламина и через 18 ч проводят обработку, включающую концентрирование досуха, растворение остатка в 10%-ном водном растворе лимонной кислоты

и промывку водного слоя этилацетатом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а полученное в результате масло подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 30% EtOAc/гексан) с

получением целевого соединения.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Продукт, полученный выше на стадии 6, растворяют в 1 мл ТГФ и добавляют 1 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония в ТГФ. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляют 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и продукт реакции экстрагируют этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с образованием пены. Полученный в результате материал подвергают хроматографической очистке на препаративной пластине (0,5 мл, 5% MeOH/ CHCl_3) и целевое соединение выделяют обычным способом в виде твердого вещества с т.пл. 105-107°C

Пример 5. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Стадия 1. Получение 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)метил]-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона.

Раствор 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)метил]-N-BOC-2-пирролидинона (400 мг, 1,26 ммоль) в 2 мл ТГФ добавляют к предварительно охлажденному (-78°C) 1 М раствору гексаметилдисилазида лития (1,3 мл) в 5 мл ТГФ. Через 45 мин добавляют 0,15 мл бромистого бензила (1,3 ммоль) и перемешивание продолжают. Через 5 ч реакционную смесь переливают в делительную воронку, содержащую 30 мл 10%-ного водного раствора лимонной кислоты. Водный слой экстрагируют EtOAc (2x30 мл) и подвергают обратной промывке рассолом (50 мл), сушат, фильтруют и концентрируют до образования масла. Остаток подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 20% EtOAc/гексан) с получением продукта в виде масла.

Стадия 2. Получение 5(S)-гидрокси-метил-2(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К 130 мг (0,34 ммоль) 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)метил]-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона в 5 мл ацетонитрила добавляют 0,1 мл 48%-ного водного раствора HF. Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь кон-

центрируют досуха и разбавляют 30 мл 10%-ного водного раствора NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагируют EtOAc (2x30 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с образованием сырого продукта.

Стадия 3. Получение 5(S)-(метансульфонилокси)метил-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К раствору сырого продукта со стадии 2 в 5 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C, добавляют триэтиламин (42 мг, 0,41 ммоль) и метансульфонилхлорид (47 мг, 0,41 ммоль). Реакционной смеси дают медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов, после чего ее разбавляют 30 мл хлористого метилена, промывают 30 мл 10% раствора лимонной кислоты, сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде масла.

Стадия 4. Получение 5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)]-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил}метил-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К раствору 380 мг (1,34 ммоль) 5(S)-(метансульфонилокси)-метил-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона в 20 мл изопропанола добавляют 350 мг карбоната калия и 360 мг N-трет.бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)-карбоксамиды и реакционную смесь нагревают до 85°C. Через 18 ч охлажденную реакционную смесь фильтруют через целит, выпаривают досуха и остаток растворяют в воде, которую экстрагируют EtOAc (2x50 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а остаток подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 50/50 EtOAc/гексан) с получением продукта в виде масла.

Стадия 5. Получение 5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)]-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил}метил-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона.

К раствору продукта со стадии 4 (260 мг, 0,611 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляют диметиламинопиридин (74 мг, 0,6 ммоль) и 133 мг (0,61 ммоль) BOC-ангидрида. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают путем разбавления 30 мл хлористого метилена и органический слой промывают 30 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты, рассолом (30 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла. В результате хроматографической очистки (SiO_2 , 40%, EtOAc/гексан) получают целевое соединение.

Стадия 6. Получение 5-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)]-(4aS,8aS)-

декагидроизохинолин]ил}-4(S)-(1',1')-(диметилэтоксикарбонил)-амино-2(R)-фенилметил-пентановой кислоты.

К раствору продукта с описанной выше стадии 5 (260 мг, 0,495 ммоль) с 3 мл диметоксиэтана добавляют 1,5 мл 1 М водного раствора гидроксида лития (1,5 ммоль). Реакционную смесь обрабатывают через 2 ч путем ее концентрирования досуха, растворения остатка в насыщенном водном растворе хлористого аммония и водную фазу промывают этилацетатом (2x50 мл), который сушат, фильтруют и концентрируют с получением сырой кислоты.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(1',1')-(диметилэтоксикарбонил)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

К раствору продукта, полученного в описанной выше стадии 6, (260 мг, 0,49 ммоль) в хлористом метиле добавляют ЕДС (94 мг, 0,49 ммоль), НОВТ (66 мг, 0,49 ммоль), 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан (73 мг, 0,49 ммоль) и pH реакционной смеси устанавливают в интервале 8,5-9,0 с помощью триэтиламина. Через 5 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают путем разбавления 50 мл хлористого метилена и промывки органического слоя насыщенным водным раствором хлористого аммония. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют, а остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого соединения в виде пены.

Стадия 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

К раствору продукта со стадии 7 (180 мг, 0,28 ммоль) в 5 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C, добавляют 1 мл трифторуксусной кислоты. Через 4 ч реакционную смесь концентрируют досуха и остаток растворяют в 50 мл хлористого метилена и промывают 10% водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде твердого вещества, которое подвергают хроматографической очистке (SiO₂, 7% MeOH/CH₂Cl₂) с получением целевого соединения, т.пл. 92-95°C.

Пример 6. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2-(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамида.

Используя практически ту же методику, что и в примере 1, но заменяя применяемый на стадии 9 N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамид на N-трет. бутил-4-CBZ-пиперазин-(2(S)-карбоксамид, получают целевое соединение.

Пример 7. Получение N-[N-(2-пиридил)-валил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-(N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 4, но заменяя применяемый на стадии 6 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан на N-2-пиридин-валин, получают целевое соединение.

Пример 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2(S)-(N'-(трет. бутил-3-фенил-пропионамид)амино}пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 1, но заменяя применяемый на стадии 9 N'-трет. бутил-4(S)-фенокси-N-пролинамид на N-трет.-бутил-фенилаланин амид, получают целевое соединение.

Пример 9. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Стадия 1. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(R)-гидрокси-5-{2-[3(S)-трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Следуя практически той же методикой, что описана в примере 4, но заменяя используемый на стадии 6 этого примера 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан на 4(S)-амино-3,4-дигидро-1H-бензотиопиран, получают целевое соединение.

Стадия 2. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Соединение, полученное в описанной выше стадии 1, растворяют в смеси метанола с водой в соотношении 1:1. К полученной смеси добавляют 10 эквивалентов OXONE и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют досуха, добавляют воду и проводят экстракцию этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 10. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензо-

тиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамид

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]-метил-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

Следуя практически той же методике, что описана в примере 4, но заменяя N'-трет. бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)карбоксамид на 4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазин, получают целевое соединение.

Стадия 2. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентановой кислоты.

Следуя практически той же методике, что описана в примере 4, но заменяя дигидро-5(S)-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил}-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранон на дигидро-5(S)-{1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил)метил}-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранон, получают целевое соединение.

Стадия 3. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамид.

Сырую 2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентановую кислоту растворяют в 3 мл ДМФ, содержащих 1 экв. ЕДС, 1 экв. НОВТ и 1 экв. 4(S)-амино-3,4-дигидро-1H-бензотиопирана. pH раствора устанавливают в интервале 8,5-9,0 с помощью триэтиламина и через 18 ч реакцию смесь концентрируют досуха, остаток растворяют в 10% водном растворе лимонной кислоты и промывают водный слой этилацетатом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а полученный в результате остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого продукта.

Стадия 4. Получение N-(4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамид.

Продукт, полученный на стадии 3, описанной выше, растворяют в 1 мл ТГФ и добавляют 1 мл 1 М раствора фтористого

тетрабутиламмония в ТГФ. Через 18 часов при комнатной температуре реакцию смесь разбавляют 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и продукт реакции экстрагируют этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка. Полученный остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого продукта.

Стадия 5. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамид.

Соединение, полученное в описанной выше стадии 4, растворяют в смеси метанол/вода в соотношении 1:1. К полученной реакционной смеси добавляют 10 экв. OXONE и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют досуха, добавляют воду и проводят экстракцию этилацетатом, после чего экстракт сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 11. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{4-[(2-гидрокси-этоксифенил)метил]-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид.

Стадия 1. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)инданил]-2(R)-{4-[(2-аллилокси)фенил]метил}-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид.

К раствору N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-{4-[(2-гидрокси)фенил]метил}-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-трет. бутилкарбоксамидо-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид в диоксане добавляют 6 экв. бромистого аллила и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C. После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксанный экстракт концентрируют досуха и остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{4-[(2-гидрокси)этоксифенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид.

Продукт, полученный на описанной выше стадии 1, растворяют в метаноле, добавляют 1 экв. п-толуолсульфокислоты и

реакционную смесь охлаждают до -78°C . Избыточное количество озона барботируют через реакционную смесь до появления голубой окраски. Колбу продувают азотом с целью удаления озона и добавляют избыток раствора борогидрида натрия. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и затем добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 . Метанол отгоняют на ротаторном испарителе и водный остаток промывают этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 12. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[(2-гидроксиэтокси)фенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил)]пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 11, но заменяя N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[(4-гидроксифенил)метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил]-пентанамида на N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[(4-гидроксифенил)метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси-2(S)-трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]-пентанамида, получают целевое соединение.

Пример 13. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-2-(4-морфолин)-этокси]фенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил]пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[(4-гидроксифенил)метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил]пентанамида в диоксане добавляют 6 экв. хлорэтилморфолина и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C . После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксанный экстракт концентрируют досуха и остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 14. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-2-(4-морфолин)-этокси]фенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]]-пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[(4-гидроксифенил)метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-трет.бутилкарбоксамидо)-пипе-

разинил]пентанамида в диоксане добавляют 6 экв. хлорэтилморфолина и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C . После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксан отгоняют и смесь концентрируют досуха, а остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, отфильтровывают и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 15. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-(3-пиридилметил)-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил)]пентанамида.

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[(трифторметансульфонил)-оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 18,4 г (89,4 ммоль) дигидро-5(S)-[гидроксиметил-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в 350 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C , добавляют 13,51 мл 2,6-лутидина (115,98 ммоль), после чего прикапывают 15,51 мл ангидрида триметансульфокислоты (98,1 ммоль). Через 1,5 ч при комнатной температуре реакционную смесь переливают в смесь 300 мл льда с рассолом и полученный раствор перемешивают в течение 0,5 ч. Затем водный слой экстрагируют хлористым метиленом (3x150 мл), органические слои промывают 10%-ной HCl (2x75 мл), насыщенным NaHCO_3 (100 мл), водой (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением твердого остатка. В результате очистки методом хроматографии однократного испарения (колонка 120x150 мм, градиентное элюирование смесью гексан EtOAc , в диапазоне 4:1 - 3:1) получают целевой продукт, т.пл. $53-54^{\circ}\text{C}$.

Стадия 2. Получение 4-(1,1-диметилэтил)-1-(фенилметил)-1,2(S)-4-пиперазинтрикарбоксилата.

Это соединение получают по методике, описанной С.Ф. Биггом, С.Дж. Хайсом, П.М.Новаком, Дж.Т.Драммондом, Г.Енсоном, Т.П.Бобовски *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5193; исходным веществом служит 2(S)-пиперазинкарбоновая кислота (см. Е.Фелдер, С.Маффи, С.Пьетра, Д.Питри *Helv. Chim. Acta*, 1960, 117, 888).

Стадия 3. Получение N-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-1-(фенилметилкарбонил)-амино)-пиперазин-2(S)-карбоксамид.

К 9,90 г (27,16 ммоль) 4-(1,1-диметилэтил)-1-(фенилметил)-1,2(S)-4-пиперазинтрикарбоксилата, растворенного в 75 мл ДМФ и охлажденного до 0°C до-

бавляют 5,73 г (29,88 ммоль) ЕДС, 4,03 г (29,88 ммоль) НОВт, 3,14 мл (29,88 ммоль) трет.бутиламина и, наконец, 4,16 мл (29,88 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч и реакционный объем концентрируют наполовину. Затем полученную смесь разбавляют 600 мл EtOAc и промывают 100 мл HCl (2x75 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1x75 мл), водой (3x75 мл) и рассолом (1x50 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением твердого вещества. Это твердое вещество обрабатывают смесью EtOAc гексан (1:2) и фильтруют с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 134-135°C.

Стадия 4. Получение N-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)пиперазин-2(S)-карбоксамида.

К 1,20 мл (2,86 ммоль) N-трет.бутил-1-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-1-(фенилметилкарбониламино)пиперазин-2(S)-карбоксамида и 1,1 г (0,086 ммоль) 10% Pd/C добавляют 15 мл метанола. Реакционный сосуд заполняют водородом и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, фильтруют через целит и промывают этанолом. Растворители удаляют в вакууме с получением целевого соединения в виде пены.

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,65 (широкий, 1H), 4,10 (мультиплет, 1H), 3,81 (широкий, 1H), 3,21 (двойной дублет, J = 18 и 7 Гц, 1H), 3,02-2,70 (мультиплет, 4H), 2,10-2,0 (широкий, 1H), 1,50 (синглет, 9H), 1,41 (синглет, 9H).

Стадия 5. Получение дигидро-5(S)-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)]-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинилметил-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 22,40 г (0,0662 моль) дигидро-5-(S)-((трифторметансульфонил)оксиметил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона (полученного на стадии 1) и 18,0 г (0,063 моль) N-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)пиперазин-2(S)карбоксамида, растворенного в 180 мл изопропанола, добавляют 11,53 мл (0,0662 моль) N,N-диизопропилэтиламина. Через 2,5 ч добавляют еще 1,2 г дигидро-5(S)-[(трифторметансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона. Через 3,5 ч реакцию завершают и анализируют реакционную смесь методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), после чего реакционную смесь концентрируют до состояния вязкого масла. В результате обработки смесью EtOAc:гексаны (1:2, 200 мл) получают белое твердое вещество, которое удаляют. Масло очи-

щают методом хроматографии однократного испарения (колонка 120x150 мм, элюирование градиентами EtOAc:гексаны 1:1, 2:1, 3:1 и далее только EtOAc) с получением целевого соединения.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34-7,17 (мультиплет, 5H), 6,31 (широкий синглет, 1H), 4,38 (широкий мультиплет, 1H), 3,90-3,92 (мультиплет, 1H), 3,79 (широкий мультиплет, 1H), 3,16 (двойной дублет, J = 13,6 и 4,4 Гц, 1H), 3,08-2,99 (мультиплет, 3H), 2,90-2,82 (мультиплет, 1H), 2,80 (двойной дублет, J = 13,5 и 8,9 Гц, 1H), 2,78 (мультиплет, 1H), 2,67-2,61 (мультиплет, 1H), 2,58-2,49 (мультиплет, 1H), 2,38-2,32 (мультиплет, 1H), 2,32-2,04 (мультиплет, 1H), 1,99-1,92 (мультиплет, 1H), 1,45 (синглет 9H), 1,29 (синглет, 9H).

Стадия 6. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-((трет.бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]}-пентанмида.

К 25,50 г (52,50 ммоль) дигидро-5(S)-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинилметил-3(S)-фенилметил-3(2H)-фуранона, растворенного в 120 мл ДМФ, охлажденного до 0°C, добавляют раствор, состоящий из 60 мл воды и 1,512 г (63,01 ммоль) гидроксида лития. Через 0,5 ч реакцию прекращают добавлением 10%-ной HCl до pH 6 и полученный раствор концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют EtOAc (4x75 мл) и органические слои промывают водой (1x20 мл), рассолом (1x20 мл). Водные слои подвергают обратной экстракции EtOAc (2x75 мл) и объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением желтого твердого вещества. Сырой продукт растворяют в 100 мл ДМФ и добавляют 17,87 г (0,262 моль) имидазола, охлажденного до 0°C, после чего добавляют 31,50 г (0,21 моль) трет.бутилдиметилсилилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C и затем нагревают до комнатной температуры. Через 20 ч реакцию прекращают путем добавления 10 мл метанола и реакционную смесь концентрируют до половины объема. Добавляют 100 мл водного буфера с pH 7 и водный слой экстрагируют EtOAc (4x100 мл), объединенные органические слои промывают 10%-ной HCl (2x50 мл), водой (3x75 мл) и рассолом (1x50 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением целевого соединения. Полученный материал исполь-

зуют непосредственно на последующей стадии.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.бутилдиметилсилилокси)-(5-/1-[4 - (1,1-диметилэтоксикарбониламино)]-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]-пентанамида.

К 27,0 г (0,0446 моль) сырого материала, полученного на стадии 6, растворенного в 180 мл ДМФ и охлажденного до 0°C, добавляют 8,98 г (0,0468 моль) ЕДС, 6,32 (0,0468 моль) НОВт и 7,31 г (0,049 моль) аминоксид индана. Добавляют триэтиламин (6,52 мл, 0,0468 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, в течение 16 ч при комнатной температуре и затем реакцию прекращают путем разбавления 500 мл EtOAc. Органический слой промывают 10%-ной HCl (2x100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1x100 мл), водой (3x150 мл), рассолом (1x75 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением целевого соединения в виде белой пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,4-7,17 (мультиплет, 9H), 6,51 (широкий дублет, 1H), 5,79 (широкий синглет, 2H), 5,23 (мультиплет, 1H), 4,23 (широкий синглет, 1H), 4,06 (мультиплет, 1H), 3,96-3,84 (мультиплет, 2H), 3,07-2,78 (мультиплет, 8H), 3,65 (двойной дублет, J = 9,6 и 4,1 Гц, 1H), 2,56-2,44 (мультиплет, 2H), 2,29 (двойной дублет, J = 12,0 и 4,5 Гц, 1H), 2,17-2,09 (мультиплет, 1H), 1,79 (широкий синглет, 1H), 1,44 (синглет, 9H), 1,35 (синглет, 9H), 1,10 (синглет, 1H), 0,84 (синглет, 9H), 0,12 (синглет, 3H), 0,08 (синглет, 3H).

Стадия 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида.

К 32,20 г (0,0437 моль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида добавляют 437 мл (0,437 моль) фтористого тетрабутиламмонийфторида (1,0 М раствор в ТГФ, Алдрич). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов и затем концентрируют до объема в 200 мл и разбавляют 700 мл EtOAc. Полученную смесь промывают водой (2x100 мл), рассолом (1x50 мл) и водные слои подвергают обратной экстракции EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют до получения масла. В результате

очистки методом хроматографии мгновенного испарения (колонка 120x150 мл, градиентное элюирование смесью CH₂Cl₂:CHCl₃/насыщенной смесью NH₃:метанол, с повышающимися концентрациями метанола: 1%, 1,5%, 2%) получают целевое соединение в виде пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31-7,11 (мультиплет, 9H), 6,41 (широкий синглет, 1H), 6,24 (дублет, J = 8,6 Гц, 1H), 5,25 (двойной дублет, J = 8,6 и 4,7 Гц, 1H), 4,21 (мультиплет, 1H), 3,83-3,82 (мультиплет, 2H), 3,78-3,61 (мультиплет, 2H), 3,22-3,19 (мультиплет, 2H), 3,03-2,78 (мультиплет, 8H), 2,62-2,58 (мультиплет, 1H), 2,41-2,35 (мультиплет, 2H), 2,04-2,02 (мультиплет, 1H), 1,57-1,50 (мультиплет, 1H), 1,45 (синглет, 9H), 1,32 (синглет, 9H).

Стадия 9. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида.

К 21,15 г (0,034 моль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида, растворенного в 350 мл хлористого метилена и охлажденного до 0°C, добавляют 22,43 мл (0,204 моль) 2,6-лутидина и затем в течение 5 мин 32,25 мл (0,170 моль) триметилсилилтрифлата. Через 0,5 ч реакцию прекращают путем добавления 10% HCl (80 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 0,5 часа. К полученной смеси добавляют 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем добавляют твердый NaHCO₃ до pH 8. Затем водный слой экстрагируют EtOAc (4x100 мл) и объединенные органические слои промывают водой (4x100 мл), рассолом (1x75 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают методом хроматографии на колонке (120-150 мм, градиентное элюирование смесью CH₂Cl₂-CHCl₃, насыщенной смесью NH₃-MeOH, при медленном увеличении концентрации метанола в следующем порядке: 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%). В результате получают целевой продукт в виде белой пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,53 (синглет, 1H), 7,29-7,09 (мультиплет, 9H), 6,52 (дублет, J = 8,3 Гц, 1H), 5,24 (двойной дублет, J = 8,2 и 4,9 Гц, 1H), 4,23 (двойной дублет, J = 4,7 и 4,03 Гц, 1H), 4,25-4,00 (широкий синглет, 1H), 3,83-3,81 (мультиплет, 1H), 3,03-2,88 (мультиплет, 4H), 2,82-2,73 (мультиплет, 7H), 2,50-

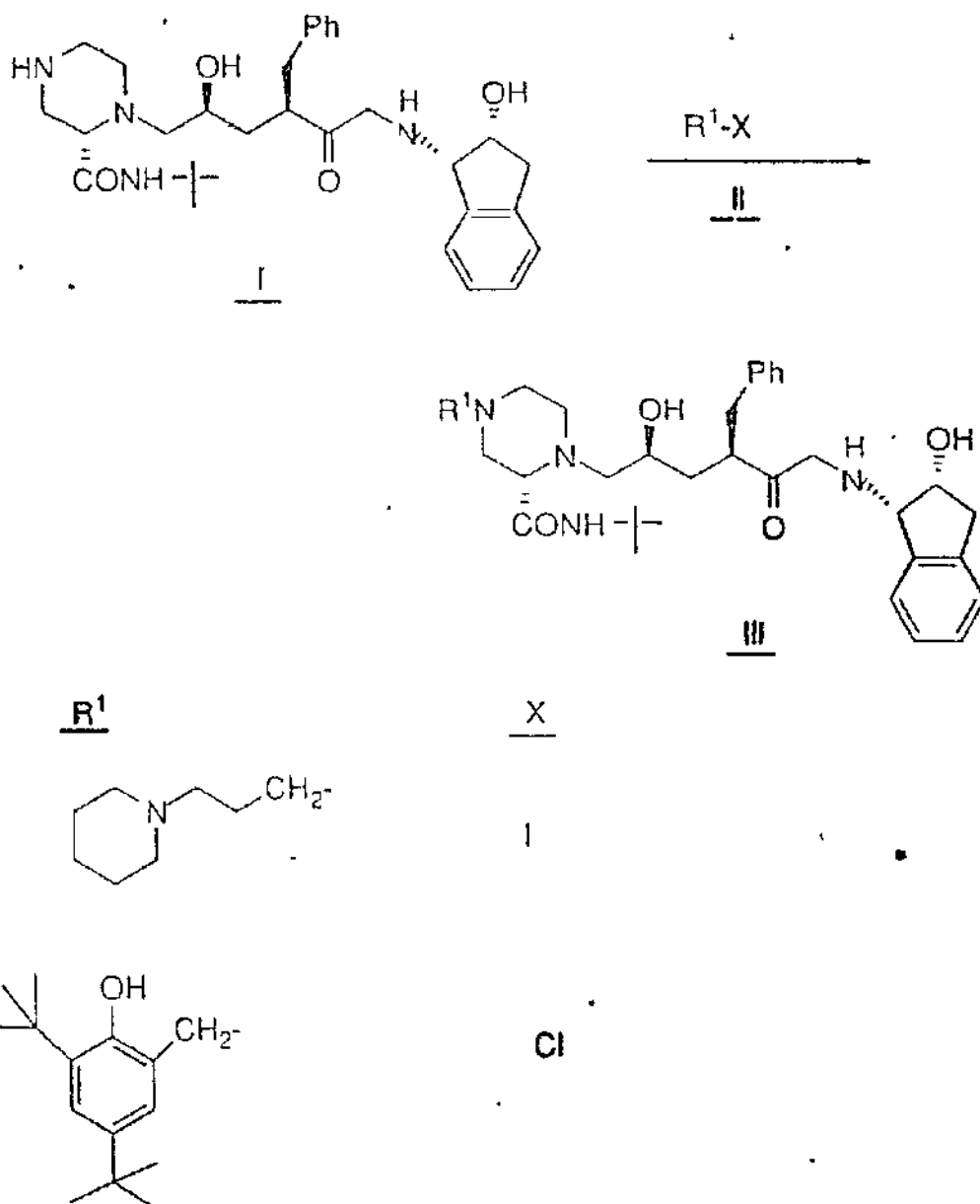
1,60 (широкий синглет, 2H), 2,45 (дублет, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,32–2,79 (мультиплет, 1H), 1,98 (мультиплет, 1H), 1,51 (мультиплет, 1H), 1,33 (синглет, 9H).

Стадия 10. Получение N-{2(R)-гидрокси-1(S)-инданил}-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-пиридилметил-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]}-пентанамида.

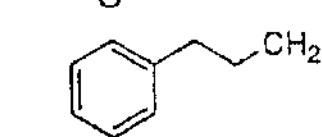
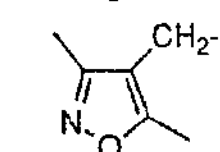
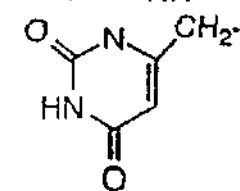
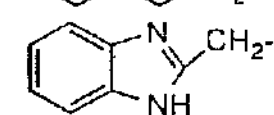
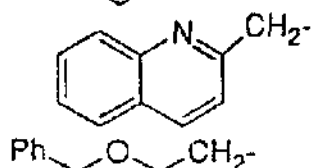
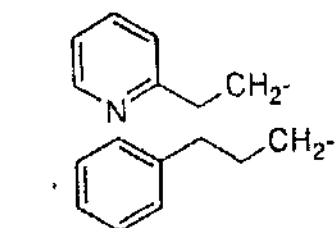
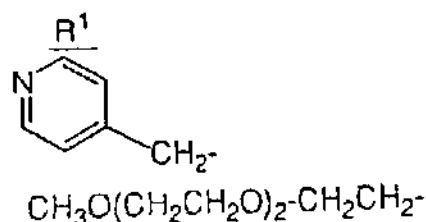
К смеси 10,0 г (0,019 моль) N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-(2(S)-трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил}пентанамида и 3,45 г (0,021 моль) 3-пиколилхлорида, растворенного в 40 мл ДМФ, добавляют 5,85 мл (0,042 моль) триэтиламина. Через 3 часа добавляют дополнительное количество 3-пиколилхлорида (0,313 г). Через 2 часа реакционную смесь разбавляют 400 мл EtOAc и промывают водой (3x75

мл), рассолом (1x100 мл), сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток обрабатывают 30 мл EtOAc и затем собирают полученный в результате белый осадок. В результате последующей перекристаллизации из EtOAc получают целевой продукт (т. пл. 167,5–168°C).

Пример 16. Следуя методике, описанной в примере 15, со следующими изменениями, включающими обработку N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида, используемого ниже (см. соединение (I), описанное ниже), алкилирующим агентом (II), указанным ниже, вместо 3-пиколилхлорида, используемого на стадии 10, получают следующие продукты, отвечающие формуле (III):



$\frac{R^1}{CH_2^-}$	$\frac{X}{Cl}$
	Cl
	I
	I
	Br
	Cl
	Cl
	Cl
	I
	Cl
	Cl
	I
	Cl
	Cl



X

Cl

5

I

10

I

I

15

Cl

20

I

Cl

25

Cl

30

Cl

35

Cl

40

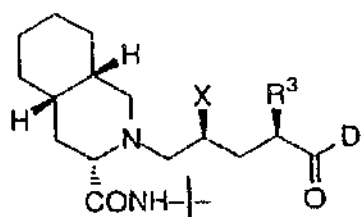
Пример 17 Получение дигидро-5(S)-(трет бутилдиметилсилоксиметил)-3(2H)-фуранона

К раствору 3,00 г (25,8 моль) дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-2-(3H)-фуранона в 25 мл дихлорметана добавляют 3,51 (51,6 ммоль) имидазола и затем добавляют 4,67 г (31,0 ммоль) трет бутилдиметилсилохлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и реакцию прекращают добавлением 2 мл метанола. Полученную смесь концентрируют до состояния масла и затем разбавляют 150 мл эфира, после чего промывают 5%-ной HCl (2x10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1x10 мл), водой (1x10 мл), рассолом (1x10 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают методом хроматографии мгновенного испарения (колонка 40x150 мм, градиентное элюирование, смесь гексаны-этилацетат от 5:1 до 4:1) с получением продукта в виде прозрачного масла.

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4,68–4,60 (мультиплет, 1H), 3,89 (двойной дублет, J = 3,3 и 11,3 Гц, 1H), 3,71 (двойной дублет, J = 3,2 и 5411,3 Гц, 1H), 2,71–2,45 (мультиплет, 2H), 2,35–2,16 (мультиплет, 2H), 0,91 (синглет, 9H), 0,10 (синглет, 3H), 0,09 (синглет, 3H).

Хотя приведенное выше описание включает принципиальные моменты настоящего изобретения, причем примеры приведены в целях иллюстрации, следует иметь в виду, что практическая реализация изобретения охватывает все обычные варианты, адаптации или модификации, входящие в сферу следующей ниже формулы изобретения, а также их эквиваленты.

Т а б л и ц а 1



R^3	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26587 (13) C1

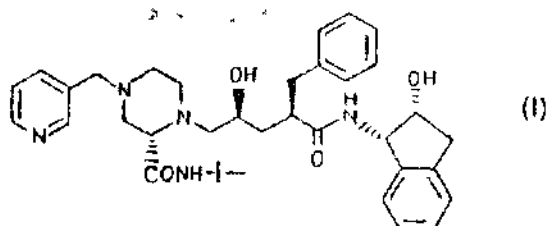
(51)6 A 61 K 31/70, A 61 K 45/06

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СНІДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇЇ ОСНОВІ, СПОСІБ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

- (21) 95104711
(22) 24.03.94
(24) 11.10.99
(31) 040.729
(32) 31.03.93
(33) US
(85) 31.10.95
(86) PCT/US94/03209 (24.03.94)
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) 1. EP № 0434365 A2, 1991.
2. EP № 0337714 A2, 1989.
3. EP № 0484071 A2, 1992.
4. US № 4724232 A, 1988.
5. RU № 2073685 C1, 1997.
(72) Вакка Джозеф П. (US), Гар Джеймс П. (US), Дорсі Брюс Д. (US), Холлоуей Катарін М. (US), Хангейт Рендалл (US)
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК (US)
(57) 1. Комбинация соединения



Настоящая заявка является частично продолжением заявки Мерка 185971А, которая в свою очередь является частично продолжением заявки США с серийным номером 07/789,508, поданной 8 ноября 1991 г. Настоящая заявка имеет отношение к следующим патентным докумен-

2

или его фармацевтически приемлемой соли и любого из соединений, выбранных из AZT, ddI или ddC.

2. Комбинация по п. 1, предназначенная для лечения СПИДа, профилактики заражения ВИЧ, лечения ВИЧ-инфицирования или для ингибирования ВИЧ-протеазы.

3. Фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента используют комбинацию соединения (I) с AZT, ddI или ddC по п. 1 в эффективном количестве.

4. Фармацевтическая композиция согласно п. 3, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения СПИДа, профилактики ВИЧ-инфицирования, лечения ВИЧ-инфицирования или для ингибирования ВИЧ-протеазы.

5. Способ получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения СПИДа, профилактики заражения ВИЧ, лечения ВИЧ-инфицирования или ингибирования ВИЧ-протеазы, отличающийся тем, что проводят смешивание активного ингредиента по п. 1 и фармацевтически приемлемого носителя.

там: заявке США с серийным номером 595913, поданной 11 октября 1990 г. (дело Мерка 18236); заявке США с серийным № 746460, поданной 16 августа 1991 г. (дело Мерка 18466); дело Мерка 18583, поданной 23 октября 1991 г. и дело Мерка 18416

(19) UA (11) 26587 (13) C1

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют протеазу, закодированную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или фармацевтически приемлемым солям таких соединений, и ценность изобретения состоит в предотвращении ВИЧ-инфицирования, лечении ВИЧ-инфекции и лечении развившегося в результате синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способу применения настоящих соединений и других агентов для лечения СПИДа и вирусного ВИЧ-инфицирования.

Ретровирус, обозначаемый как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой этиологический агент комплексного заболевания, включающего прогрессирующее разрушение иммунной системы (синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД) и деградацию центральной и периферической нервной системы. Ранее такой вирус был известен как LAV, HTLV-111 или ARV. Общим признаком ретровирусной репликации является экстенсивное посттрансляционное развитие полипротеиновых предшественников под действием вирусно-закодированной протеазы, в результате чего возникают зрелые вирусные протеазы, требующиеся для сборки вируса и его функционирования. Ингибирование такого процесса предотвращает продуцирование обычного инфицирующего вируса. Так, например, Н.Е.Кель с сопр. (Proc. Natl. Acad. Sci 85, 4686, 1988) показали, что генетическая инактивация ВИЧ-закодированной протеазы приводит к образованию незрелых, неинфицирующих вирусных частиц. Этот результат указывает на тот факт, что ингибирование ВИЧ-протеазы является жизнеспособным методом лечения СПИДа и профилактики или лечения ВИЧ-инфицирования.

Установление нуклеотидной последовательности ВИЧ обнаруживает наличие *pol* гена в одном открытом остове считывания генетической информации (Л. Ратнер и сопр., Nature, 313, 277, 1985). Гемология аминокислотной последовательности доказывает, что *pol*-последовательность кодирует обратимую транскриптазу, эндонуклеазу и ВИЧ-протеазу. (Г.Тох с сопр., EMBO, 4, 1267 (1985); М.Д. Пауэр с сопр., Science, 231, 1567; Л.Г. Пизл с сопр., Nature 329, 351, 1987). Доказано, что соединения изобретения являются ингибиторами ВИЧ-протеазы.

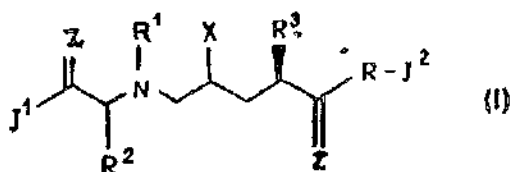
Соединения настоящего изобретения используются для ингибирования ВИЧ-

протеазы, профилактики ВИЧ-инфицирования, лечения ВИЧ-инфицирования и лечения СПИДа в виде индивидуальных соединений, фармацевтически приемлемых солей, ингредиентов фармацевтической композиции, как в индивидуальном порядке, так и в комбинации с другими антивирусными агентами, иммуномодуляторами, антибиотиками или вакцинами. В настоящем изобретении раскрываются также способы лечения СПИДа, способы профилактики ВИЧ-инфицирования и способы лечения ВИЧ-инфицирования.

Далее следуют некоторые сокращения, используемые в тексте заявки.

Обозначение	Сокращения
	<u>Защитная группа</u>
BOC (Boc)	трет.-бутилокси-карбонил
CBZ (Cbz)	бензилоксикарбонил (карбобензоксид)
TBS (TBDMS)	трет.-бутил-диметилсиллил
	<u>Активирующая группа</u>
HBT (HOBt или HOBt)	1-гидроксibenзо-триазол гидрат
	<u>Реагент сочетания</u>
BOP реагент	бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
BOP-Cl	бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиний хлорид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид гидрохлорид
	<u>Прочее</u>
(BOC) ₂ O (BOC ₂ O)	ди-трет.-бутилдикарбонат
n-Bu ₄ N ⁺ F ⁻	фтористый тетрабутил аммоний
n-BuLi (n-Bull)	n-бутиллитий
DMF	диметилформамид
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
TFA	трифторуксусная кислота
DMAP	диметиламинопиридин
DME	диметоксиметан
LDA	диизопропиламид лития
THF	тетрагидрофуран
	<u>Аминокислоты</u>
Ile	L-изолейцин
Val	L-валин

Изобретение относится к соединениям формулы I, их комбинациям или их фармацевтически приемлемым солям при ингибировании ВИЧ-протеазы, профилактике или лечении ВИЧ-инфицирования и лечении возникающего в результате синдрома приобретения иммунодефицита (СПИД). Соединения формулы (I) отвечают следующей структуре



где X представляет собой -OH или NH₂;
Z представляет собой O, S или NH;
R - водород или C₁-₄ алкил;
R¹ и R², независимо друг от друга, представляют собой:

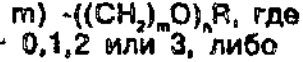
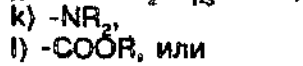
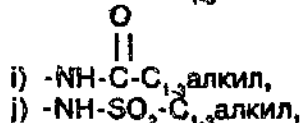
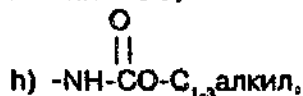
1) водород,
2) C₁-₄ алкил, незамещенный или замещенный одним или более следующими атомами или группами:

a) галоген;
b) гидроксигруппы;
c) C₁-₃ алкокси,
d) арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из C₁-₄ алкила, гидроксигруппы или арила,

e) -W-арил или -W-бензил, где W - O-, -S- или -NH-,

f) 5-7-членная циклоалкильная группа, незамещенная или замещенная одним или более из следующих атомов или групп:

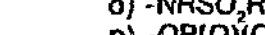
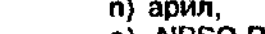
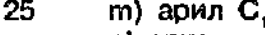
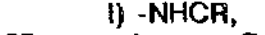
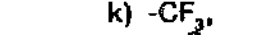
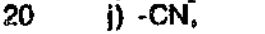
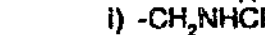
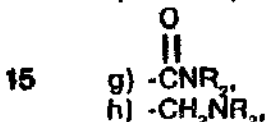
i) галоген,
ii) гидроксигруппы,
iii) C₁-₃ алкокси, или
iv) арил
g) гетероциклическая группа, незамещенная или замещенная одной или более группами, выбранными из гидроксигруппы, C₁-₄ алкила, необязательно замещенного гидроксигруппы или ВОС,



l) -COOR, или
m) -((CH₂)ₘO)ₙR, где m равно 2-5, а n - 0,1,2 или 3, либо

3) арил, незамещенный или замещенный одним или более атомами или группами, выбранными из следующих значений:

5 a) галоген,
b) гидроксигруппы,
c) -NO₂ или -NR₂,
d) C₁-₃ алкил,
e) C₁-₃ алкокси, незамещенная или замещенная одной или более группами, выбранными из -OH или C₁-₃ алкокси,
f) -COOR,



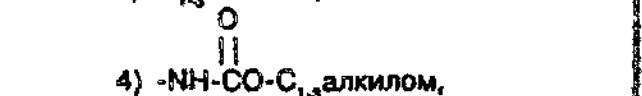
q) -R⁵, значение которого указано ниже, либо R¹ и R² могут быть связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и из 2-9 углеродных атомов, и незамещенной или замещенной следующими группами:

1) гидроксигруппы,
2) C₁-₄ алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

a) галогеном,
b) гидроксигруппы,
c) C₁-₃ алкокси,
d) арилом,
e) 5-7-членной циклоалкильной группой, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из:

i) галогена,
ii) гидроксигруппы,
iii) C₁-₃ алкокси, или
iv) арила,

f) гетероцикла, или
g) -NR²
3) C₁-₃ алкокси,



- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{5) } -\text{NH}-\text{C}-\text{C}_{1,3}\text{алкилом,} \\ \text{6) } -\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1,3}\text{алкилом,} \\ \text{7) } \text{гетероциклом,} \\ \text{8) } -\text{W}-\text{арилом, или} \\ \text{9) } -\text{W}-\text{C}-\text{арилом, где W имеет указанные} \end{array}$

выше значения; либо

R^1 и R^2 могут быть связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен R^1 , 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R^1 , 1-8 углеродных атомов и одного или более незамещенного или замещенного гетероатома, выбранного из:

- 1) $-\text{N}-$

$\text{Y}-\text{R}^1$, где Y отсутствует или $-\text{C}-\text{Q}$, либо $-\text{SO}_2-\text{Q}-$, R^1 имеет указанные выше значения для тех случаев, когда R^1 не зависит от R^2 и не связан с ним, и где Q отсутствует или $-\text{O}-$, $\text{NR}-$, либо гетероцикл, необязательно замещенный $-\text{C}_{1,4}$ алкилом,

- 2) $-\text{N}-$

гетероцикла,

- 3) $-\text{N}-$

$\text{C}_{1,4}$ алкенила, незамещенного или замещенного арилом,

- 4) $-\text{N}-$

$\text{SO}_2-\text{C}_{1,4}$ алкенила, незамещенного или замещенного арилом,

5) $-\text{S}(\text{O})_p-$, где p равно 0, 1 или 2, либо

- 6) $^{\circ}\text{O}-$; или

R^1 и R^2 могут быть связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен R^1 , 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R^1 - и 2-9 углеродных атомов, причем насыщенная кольцевая система сконденсирована (при пер. - сшита) с фенильным кольцом и такое фенильное кольцо незамещено или замещено одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена,
 2) $\text{C}_{1,3}$ алкокси,
 3) гидрокси,
 4) $\text{C}_{1,4}$ алкила,

5) $-\text{NHR}^1$, где R^1 имеет указанные выше значения для случая, когда R^1 не зависит от R^2 и не связан с ним, или

6) $-\text{NH}-$ гетероцикла;

5 R^3 представляет собой:

1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^4$, где r имеет значения от 0 до 5,

2) $\text{C}_{1,4}$ алкенил- R^4 , или

3) $\text{C}_{1,4}$ алкинил- R^4 ;

10 R^4 представляет собой:

1) водород,

2) $\text{C}_{1,4}$ алкил,

3) $\text{C}_{5,10}$ циклоалкил, необязательно замещенный гидроксигруппой,

15 4) $\text{C}_{6,10}$ арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

a) галогена,

b) гидрокси,

c) $-\text{NO}_2$ или NR^2 ,

d) $\text{C}_{1,4}$ алкила,

e) $\text{C}_{1,3}$ алкокси, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из $-\text{OH}$ или $\text{C}_{1,3}$ алкокси,

f) $-\text{COOR}_1$,

g) $-\text{CNR}_2$,

$\begin{array}{c} || \\ \text{O} \end{array}$

h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$

i) $-\text{CH}_2\text{NHCR}_1$,

j) $-\text{CN}$,

k) $-\text{CF}_3$,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$

l) $-\text{NHCR}_1$,

m) арил- $\text{C}_{1,3}$ алкокси,

n) арила,

o) $-\text{NRSO}_2\text{R}_1$,

p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, или

q) $-\text{R}^5$, имеющего указанные ниже значения, либо

5) моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, который может быть незамещенным или замещенным радикалом R^5 и, необязательно, одной или более следующими группами:

a) галогеном,

b) $\text{C}_{1,4}$ алкилом, или

c) $\text{C}_{1,3}$ алкокси;

R_1 представляет собой H или арил;

55 R^5 представляет собой:

1) $-\text{W}(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, где W имеет указанные выше значения, m равно 2-5, а R^6 и R^7 , независимо друг от друга, представляют собой:

a) водород,

б) C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

- I) C_{1-6} алкокси,
- II) $-OH$, или
- III) $-NR_2$,

с) одинаковые или различные группы, соединенные друг с другом с образованием 5-7-членного гетероцикла, такого как морфолино, содержащего до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из R , $-O-$, O , $-S-$ или $-SO_2-$, причем такой

гетероцикл может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом, или

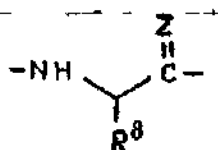
д) ароматический гетероцикл, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

- I) C_{1-4} алкилом, или
- II) $-NR_2$,

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где q равно 1-5, а R^6 и R^7 имеют указанные выше значения, за исключением того случая, когда R^6 и R^7 представляют собой H или незамещенный C_{1-6} алкил, или

3) бензофурил, индолил, азациклоалкил, азабицикло- C_{7-11} циклоалкил, либо бензопиперидинил, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкилом;

В отсутствие или представляет собой группу:



в которой R^8 представляет собой:

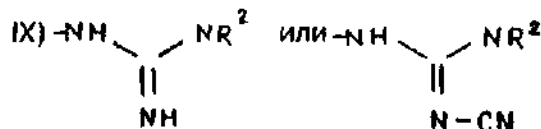
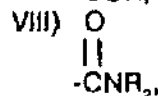
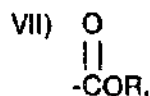
- 1) $-CH(CH_3)_2$,
- 2) $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, или
- 3) Фенил;

J^1 и J^2 , независимо друг от друга, представляют собой:

1) $-YR^9$, в которой Y представляет собой $-O-$ или $-NH-$, а R^9 представляет собой:

а) водород,
б) C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

- I) $-NR_2$,
- II) $-OR$,
- III) $-NHSO_2C_{1-4}$ алкилом,
- IV) $-NHSO_2$ арилом или $-NHSO_2$ (диалкиламиноарил),
- V) $-CH_2OR$,
- VI) $-C_{1-4}$ алкилом,



собой:

- A) $-H$,
- B) $-C_{1-4}$ алкил,
- C) арил,
- D) гетероцикл, или
- E) $-NH-$, $-O-$ или $-(CH_2)_n-$, где n равно 0, 1, 2 или 3, замещенную:

I) $-C_{1-4}$ алкилом, незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из арила или гетероцикла, или

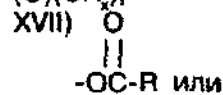
II) арилом, незамещенным или замещенным гетероциклом,

XI) $-NR^{10}A^-$, где A^- — противоион,

XII) $-NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} имеют одинаковые или различные значения и представляют собой C_{1-5} алкилы, соединенные непосредственно с образованием 5-7-членного гетероцикла, содержащего до одного дополнительного гетероатома, выбранного из $-O-$, $-S-$ или $-NR-$,

- XIII) арилом,
- XIV) $-CHO$,
- XV) $-OP(O)(OR_x)_2$,
- XVI) O

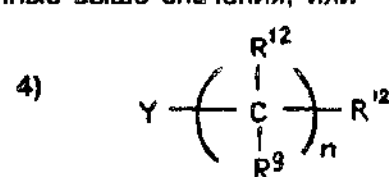
$-O-C-C_{1-4}$ алкилом, замещенным одним или более амином или четвертичным амином, или $-O-((CH_2)_mO)_n-R$, либо $-OP(O)(OR_x)_2$,



XVIII) O
 \parallel
 $-OC-NH-CH_2$ гетероциклом или

с) $-((CH_2)_mO)_n-CH_3$ или $-(((CH_2)_mO)_n)-H$, где m и n имеют указанные выше значения,

- 2) $-M(R^9)_2$,
- 3) $-NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} имеют указанные выше значения, или



где Y, R⁹ и n имеют указанные выше значения;

а R¹² представляет собой:

- 1) водород,
- 2) арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из:

а) R¹⁴, где R¹⁴ представляет собой:

I) галоген,

II) -OR,

III) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CNR}^2 \end{array}$,

IV) -CH₂NR₂,

V) -SO₂NR₂,

VI) -NR₂,

VII) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NHCR} \end{array}$,

XVIII) -C₁₋₄алкил,

IX) фенил,

X) -CF₃,

XI) -N-SO₂R,

XII) -OP(O)(OR_x)₂, или

XVIII) -COR

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R} \end{array}$,

или более амином, либо четвертичным аминном, или -OP(O)(OR_x)₂,

3) такой гетероцикл, как изохроман,

хроман, изотихроман, тioxроман, бензимидазол, бензотиопиран, оксобензотиопиран, бензопиран, бензотиопиранилсульфон, бензотиопиранилсульфоксид, причем указанное кольцо или кольца могут быть незамещенными или замещенными одной или более из следующих групп:

а) R¹⁴, имеющей указанные выше значения,

b) -OC₁₋₄алкенилом,

c) фенил-C₁₋₄алкилом,

d) -O-C₁₋₄алкилом, замещенным одной

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R} \end{array}$,

или более группами, выбранными из

амина или четвертичного амина, либо -OP(O)(OR_x)₂, или -O((CH₂)_mO)_n-R, или

e) -O-C-O-((CH₂)_mO)_n-R,

4) 5-7-членное карбоциклическое или

7-10-членное бициклическое кольцо, такое как циклопентан, циклотексан, индан, норборнан, нафталин, тиопиран, изотиопиран, либо бензопиран, причем карбо-

циклическое кольцо может быть незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

а) R¹⁴, имеющей указанные выше значения,

b) -CH₂OR,

c) -(CH₂)_n-NR², C₅₋₁₆алкилом, пиридином,

10 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{O} \\ | \quad || \\ -(\text{CH}_2)_n-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{O}-\text{R} \\ ((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R} \end{array}$, хинуклидинимилом, замещенным R, пиперазин-C₁₋₄алкил-бензилом, замещенным одним или несколькими R, или морфолино-C₁₋₄алкилбензилом,

15 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{C}_{1-4}\text{алкилом, замещенным одним или более аминном, четвертичным аминном, } -\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2 \text{ или } -\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R} \end{array}$,

20 e) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R} \end{array}$, или

f) -C₁₋₄алкилфенолом;

или фармацевтически приемлемые соли

25 указанных выше соединений.

Предпочтительными являются соединения, у которых радикалы R¹ и R² связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен

30 радикал R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹ и 2-9 углеродных атомов, которая незамещена или

замещена следующими группами:

1) гидроксид,

2) C₁₋₄алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

а) гидроксид,

b) C₁₋₃алкокси,

c) арила,

d) 5-7-членной циклорадикальной группы, незамещенной или замещенной одной или более из следующих групп:

I) галогена,

II) гидроксид,

III) C₁₋₃алкокси, или

IV) арила,

e) гетероцикла, или

f) -NR²,

3) C₁₋₃алкокси,

4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NH}-\text{COC}_{1-3}\text{алкилом,} \end{array}$

45 ной или более из следующих групп:

I) галогена,

II) гидроксид,

III) C₁₋₃алкокси, или

IV) арила,

e) гетероцикла, или

f) -NR²,

3) C₁₋₃алкокси,

4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NH}-\text{COC}_{1-3}\text{алкилом,} \end{array}$

55 -NH-COC₁₋₃алкилом,

5) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{C}_{1-3}\text{алкилом,} \end{array}$

-NH-C-C₁₋₃алкилом,

6) -NH-SO₂C₁₋₃алкилом,

7) -W-арилом, или

8) -W-C-арилом, где W представляет



собой -O-, -S- или -NH;

либо R¹ и R² связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен радикал R¹⁰, 1-8 углеродных атомов и одного или более замещенных или незамещенных гетероатомов, выбранных из:

1) группы -N-



Y-R¹, в которой Y отсутствует, либо -C-O-, или -SO₂-Q-, R¹ имеет указанные выше значения для случая, когда R¹ не зависит от R² и не соединен с этим радикалом, либо Q отсутствует, или -O-, -NR-, или гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом,



2) C₁₋₄алкенила, незамещенного или замещенного арилом,

3) -S(O)_p-, в которой p равно 0, 1 или 2, либо

4) -O-, или

R¹ и R² связаны друг с другом с образованием, совместно с атомом азота, к которому присоединен радикал R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, которая состоит из атома азота, к которому присоединен радикал R¹ и 2-9 углеродных атомов, причем в такой системе насыщенное кольцо сконденсировано с фенильным кольцом и указанное фенильное кольцо незамещено или замещено одной или более из следующих групп:

1) C₁₋₃алкокси,

2) гидрокси,

3) C₁₋₄алкилом, или

4) -NHR¹, в которой R¹ имеет указанное выше значение для случая, когда R¹ не зависит и не связан с радикалом R².

Второе, наиболее предпочтительное воплощение настоящего изобретения, дополнительно ограничено соединениями, в которых:

R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и 2-9 углеродных атомов и незамещенной или замещенной следующими группами:

1) гидрокси,

2) C₁₋₄ алкилом, незамещенным или замещенным одной или более из следующих групп:

a) гидрокси,

b) C₁₋₃алкокси,

c) арилом,

d) 5-7-членной циклоалкильной группой, незамещенной или замещенной одной или более из следующих групп:

I) галогеном,

II) гидрокси,

III) C₁₋₃алкокси, или

IV) арилом,

e) гетероциклом, или

f) -NR²,

3) C₁₋₃алкокси,

4) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-CO-C_{1-3} \text{алкилом,} \end{array}$

5) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-C-C_{1-3} \text{алкилом,} \end{array}$

6) -NH-SO₂-C₁₋₃алкилом,

7) -W-арилом, или

8) -W-C-арилом



где W представляет собой -O-, -S- или -NH-; либо

R¹ и R² связаны друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, 1-8 углеродных атомов и одного или более незамещенных или замещенных гетероатомов, выбранных из:

1) -N-



Y-R¹, где Y отсутствует или -C-Q, либо -SO₂-Q-, R¹ имеет указанные выше значения для тех случаев, когда R¹ не зависит от R² и не связан с ним, и где Q отсутствует, или -O-, -NR-, либо гетероцикл необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом,

2) -S(O)_p-, где p равно 0, 1 или 2, либо

3) -O-;

R³ представляет собой бензил, незамещенный или замещенный одной или более из следующих групп:

a) гидрокси,

b) -NO₂ или -NR²,

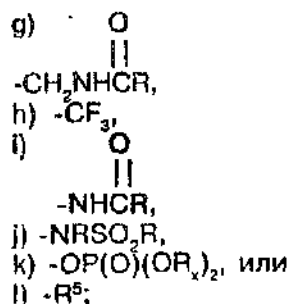
c) C₁₋₄алкилом,

d) -C₁₋₃алкокси, незамещенной или замещенной одной или более группами, выбранными из -OH или C₁₋₃алкокси,

e) -CNR²



f) -CH₂NR²,



а В отсутствует.

Третье, наиболее предпочтительное воплощение настоящего изобретения, дополнительно ограничивается соединениями, в которых:

X представляет собой OH;

Z представляет собой -O;

R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, и 2-9-углеродных атомов, которая может быть незамещена или замещена группой -W-арил или -W-C-арил, либо



R¹ и R² соединены друг с другом с образованием совместно с атомом азота, к которому присоединен R¹, 3-10-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой системы, состоящей из атома азота, к которому присоединен R¹, 1-8 углеродных атомов и одной из групп -N-, в которой Y отсутствует или O,

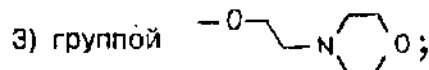


либо -SO₂-Q-, R¹ имеет выше указанные значения для тех случаев, когда R¹ не зависит от R² и не связан с этим радикалом, а Q отсутствует или -O-, NR- либо гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом;

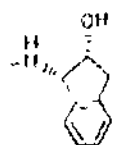
R³ представляет собой бензил, незамещенный или замещенный одной или более групп, выбранных из

1) гидроксильной,

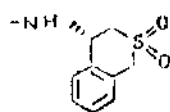
2) C₁₋₃алкокси, замещенной одной или более группами -OH, либо



J¹ представляет собой -NH-C₁₋₄алкил; а J² представляет собой группы

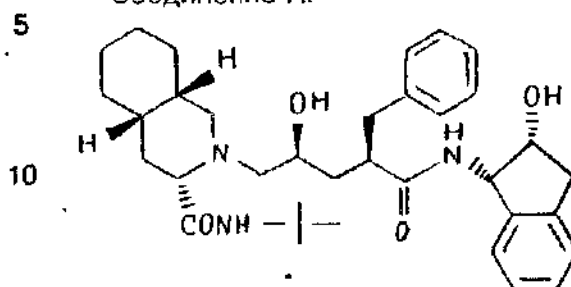


или



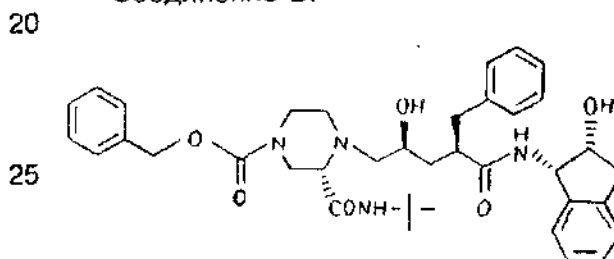
Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения A-H и J, указанные ниже.

Соединение A:



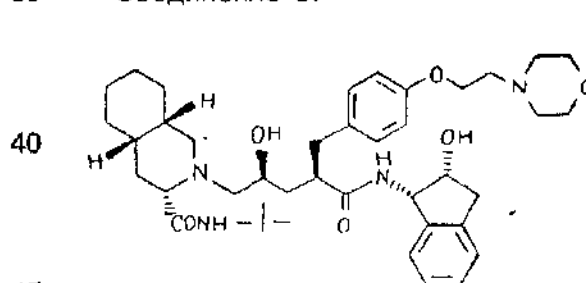
15 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид;

Соединение B:



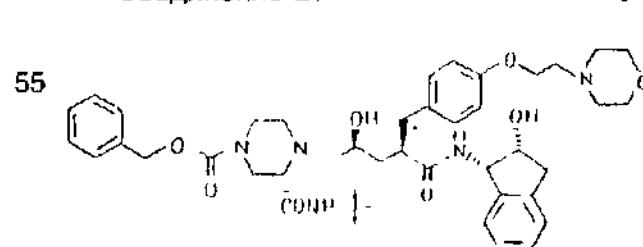
30 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-пиперазинил]}пентанамид;

Соединение C:



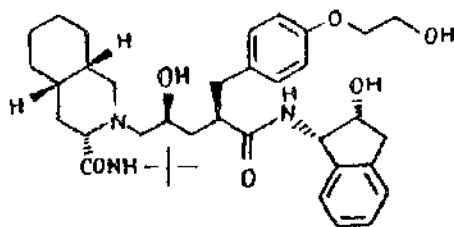
45 N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{4-[2-(4-морфолинил)-этокси]-фенилметил}-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид;

Соединение D:



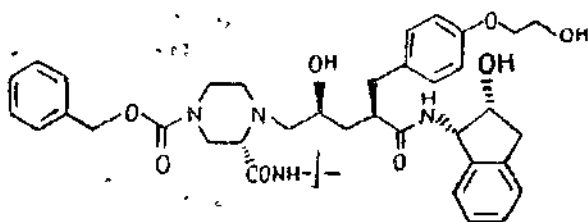
N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензи-
локси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)
пиперазинил]} пентанамид;

Соединение E:



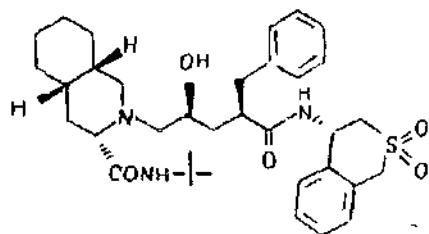
N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]-фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{2-[3-(S)-N'-(трет.-бутил-
карбамоил)-(4aS,8aS)-декагидро-
изохинолин]ил} пентанамид;

Соединение F:



N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]-фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил]}-пентанамид;

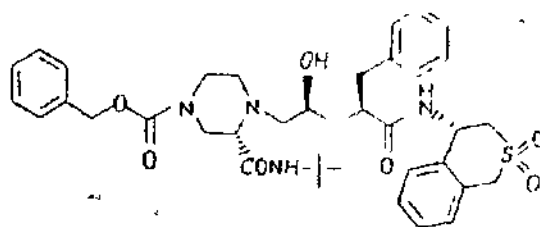
Соединение G:



N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксо-
бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-
гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)-(4aS,8aS)декагидроизохинолин]
ил} пентанамид;

Соединение H:

5

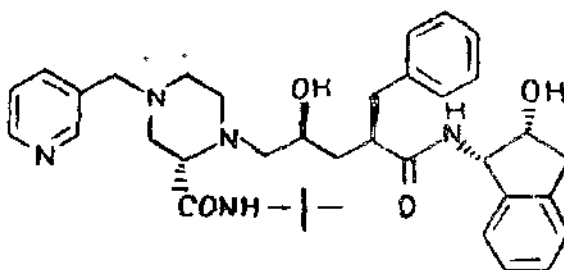


10

N-[4-(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-
диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензил-окси-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил]} пентанамид;

Соединение J (L-735,524):

20



25

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-пи-
ридилметил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]} пентанамид.

30

Новые соединения настоящего изоб-
ретения также включают, но не ограничи-
ваются следующими соединениями:

35

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)феноксипролинамид]ил} пента-
намид;

40

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)-2-нафтилокси-пролинамид]
ил} пентанамид;

45

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-
бутил)-4-(S)-1-нафтилокси-пролинамид]
ил} пентанамид;

50

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)амино-5-{2-[3(S)-N'-(
трет.-бутилкарбамоил)-(4aS,8aS)дека-
гидроизохинолин]ил} пентанамид;

55

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фе-
нилпропионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-{1-[4-бен-
зоил-2-(S)-N'-(трет.-бутилкарбоксами-
до)пиперазинил]} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фе-

нилпропил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил}} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-амино-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этоксифенил]метил-
/4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет.-бутил)-4-
(S)-феноксипролинамид]ил} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этоксифенил]ме-
тил-/4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет.-бутил-4-
(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил} пентана-
мид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
[4-/2-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(N'-трет.-бутил-
4(S)-1-нафтилоксипролинамид)ил]пентана-
мид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-трет.-бу-
тилкарбамоил]}-(4aS,8aS)-декагидро-
изохинолин}ил} пентанамид;

N-[2(R)-гидроксип-1(S)-инданил]-2(R)-
-{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил-4(S)-гидрокси-5-[1-[4-(3-фенилпро-
пионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарба-
моил)пиперазинил]} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}-4(S)-гидрокси-5-{1-(4-бензоил)-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперази-
нил}пентанамид;

N-[2(R)-гидроксн-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[2-(4-морфолинн)-этокси]фенил/
метил-4(S)-гидроксн-5-{1-[4-(3-фенилпро-
пил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)]
пиперазинил} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{4-/2-[2-(4-морфолинил)-этокси]фенил/
метил}*4(S)-амино-5-{1-[1-(4-карбобензи-
локси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)
пиперазинил]}пентанамид;

N-{2(R)-гидрокси-1(S)-инданил}-2(R)-
(/4-[(2-гидрокси)этоксифенил/метил]-
4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет.-бутил)-4(S)-
феноксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-{4-[2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил} пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2-(R)-
{1/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-(S)-1-
нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-((2-гидрокси)этокси)фенил/метил}
4(S)-амино-5-(2-{3(S)-N'-трет.-бутилкарба

моил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}
пентанамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенил-пропио-
нил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)-
пиперазинил]}пентанамид;

N-[2(R)-гидроксипиперазин-1(S)-инданил]-2(R)-
-{4-[(2-гидроксипиперазин-1(S)-инданил)-2(R)-
4(S)-гидроксипиперазин-1(S)-инданил]-2(R)-
(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил}пен-
танамид;

N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-
{/4-[(2-гидрокси)этокси]фенил/метил}-
4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропил)-
2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)]пипера-
разинил}пентанамид;

N-[2(R)-гидроксид-1(S)-инданил]-2(R)-
-{4-[(2-гидроксид)этокси]фенил/метил}-
4(S)-амино-5-1-[4-карбобензилокси-2(S)-
N'-(трет.-бутилкарбамоил)пипера-
зинил]} пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1Н-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-(трет-бутил)-4-(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-1-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамид;

N-[4-(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенил-метил-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет.-бутил-карбамоил)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамид;

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенил-метил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропионил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид};

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенил-метил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-бензоил-2(S)-N-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид};

N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-(3-фенилпропил)-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]пентанамид или

[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2-(R)-фенил-метил-4(S)-амино-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет.-бутилкарбамоил)пиперазинил]}пентанамид.

Соединения настоящего изобретения могут иметь асимметрические центры и существовать в виде рацематов, рацемических смесей, а также в виде индивидуальных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения.

В том случае, когда группы, которые могут иметь различные значения (например, арил, гетероцикл, R, R', R²A-, n, Z и т.п.) присутствуют более одного раза, как заместители любого сорта или как составляющие формулы I, их конкретные значения в каждом случае не зависят от значений в каком-либо ином случае. Следует отметить, что комбинации заместителей и/или групп, которые могут иметь различные значения, допустимы лишь в том случае, когда такие комбинации обеспечивают существование устойчивых соединений.

Термин "алкил", используемый в настоящем описании, за исключением тех случаев, когда это отмечено особо, охватывает насыщенные алифатические углеводородные группы как нормального, так и изо-строения, содержащие конкретное число углеродных атомов (Me обозначает метил, Et - этил, Pr - пропил, Bu - бутил); термин "алкокси" используется для обозначения алкильной группы с указанным числом углеродных атомов, связанных друг с другом через кислородный мостик; под термином "циклоалкил" подразумеваются такие насыщенные кольцевые группы, как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил (C₆H) и циклогептил. Под термином "алкенил" подразумеваются углеводородные группы нормальной или разветвленной конфигурации, содержащие одну или более двойных углерод-углеродных связей, находящихся в любом устойчивом положении цепи, такие как этенил, пропенил, бутенил, пентенил и т.п. Под термином "алкинил" подразумеваются углеводородные группы нормального или изо-строения, содержащие одну или более тройных углерод-углеродных связей, которые могут быть локализованы в любом стабильном участке цепи, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п. Используемый в тексте термин "галоген" ("Halo") относится к атомам фтора, хлора, брома и йода; термин "противоион" относится к таким небольшим с зарядом минус 1 анионам, как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат, трифторацетат, перхлорат, нитрат, бензоат, малеат, тартрат, полутартрат, бензолсульфат и т.п.

Используемый в тексте термин "арил", за исключением особо оговоренных слу-

чаев, означает фенил (Ph) или нафтил. Термин "карбоциклический" охватывает 5-7-членное углеродное кольцо или 7-10-членное бициклическое углеродное кольцо, причем любое из таких колец может быть как насыщенным, так и ненасыщенным.

Используемый в тексте описания термин "гетероцикл" или "гетероциклический", за исключением особо отмеченных случаев, относится к 5-7-членной моно- или бициклической, либо устойчивой 7-10-членной бициклической гетероциклической кольцевой системе, любое из колец которой может быть насыщенным или ненасыщенным и состоять из углеродных атомов и 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем такие гетероатомы, как азот и сера, могут быть необязательно окисленными, а азотный гетероатом может быть необязательно четвертичным, и такие группы могут быть бициклическими, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец может быть сконденсировано с бензольным кольцом. Такое гетероциклическое кольцо может быть присоединено по любому гетероатому или углеродному атому, когда такое присоединение обеспечивает получение устойчивой структуры. Примерами таких гетероциклических элементов могут служить пиперидинил, пиперазинил, 2-оксипиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиоморфолинил сульфон и оксадиазолил.

Термин "морфолино" идентичен морфолину.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (в виде водо- или маслорастворимых продуктов, либо диспергируемых веществ) включают традиционные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония, которые получают из неорганических, либо органических солей или оснований. Примерами таких солей присоединения могут служить ацетат, ади-

пинат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфонат, этилсульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, полусульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Основные соли включают соли аммония, такие соли щелочных металлов, как соли натрия и калия, такие соли щелочноземельных металлов, как соли кальция и магния, такие соли с органическими основаниями, как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, а также такие соли, в которых кислотными компонентами являются такие аминокислоты, как аргинин, лизин и т.д. Кроме того, основные азот-содержащие группы могут быть переведены в форму четвертичных солей с помощью таких агентов, как низшие алкилгалогениды, например метил, этил, пропил и бутил хлориды, бромиды и иодиды; такие диалкилсульфаты, как диметил-, диэтил-, дибутилсульфаты; диамилсульфаты, такие как длинно-цепочные галогениды, как децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды, такие аралкилгалогениды, как бензил и фенетил бромиды и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают этокси-сульфатные и сульфатные соли.

Ниже представлены схемы I-III, описывающие получение новых соединений настоящего изобретения. В следующих далее таблицах 1 и 2 иллюстрируются соединения, которые могут быть получены в рамках схемы I-III. Схемы I-III не ограничиваются соединениями, указанными в таблицах, или какими-либо конкретными заместителями, используемыми в схемах для иллюстрации. Примеры конкретно иллюстрируют применение следующих ниже схем на конкретных соединениях.

Реакции амидного сочетания, используемые для получения соединений настоящего изобретения, обычно осуществляют карбодиимидным методом с помощью таких реагентов, как дициклогексилкарбодиимид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид. Другие методы образования амидной или пептидной связи включают, но не ограничиваются ими, синтетические маршруты, реализуемые через хлорангидрид кислоты, азид, смешанный

ангидрид или активированный сложный эфир. Обычно амидное сочетание осуществляют в жидкой фазе, однако может также использоваться твердофазный синтез с применением классического метода Меррифила. Присоединение и удаление одной или более защитных групп осуществляют традиционными методами.

Дополнительная информация, касающаяся синтетических аспектов, содержится в EPO 0337714.

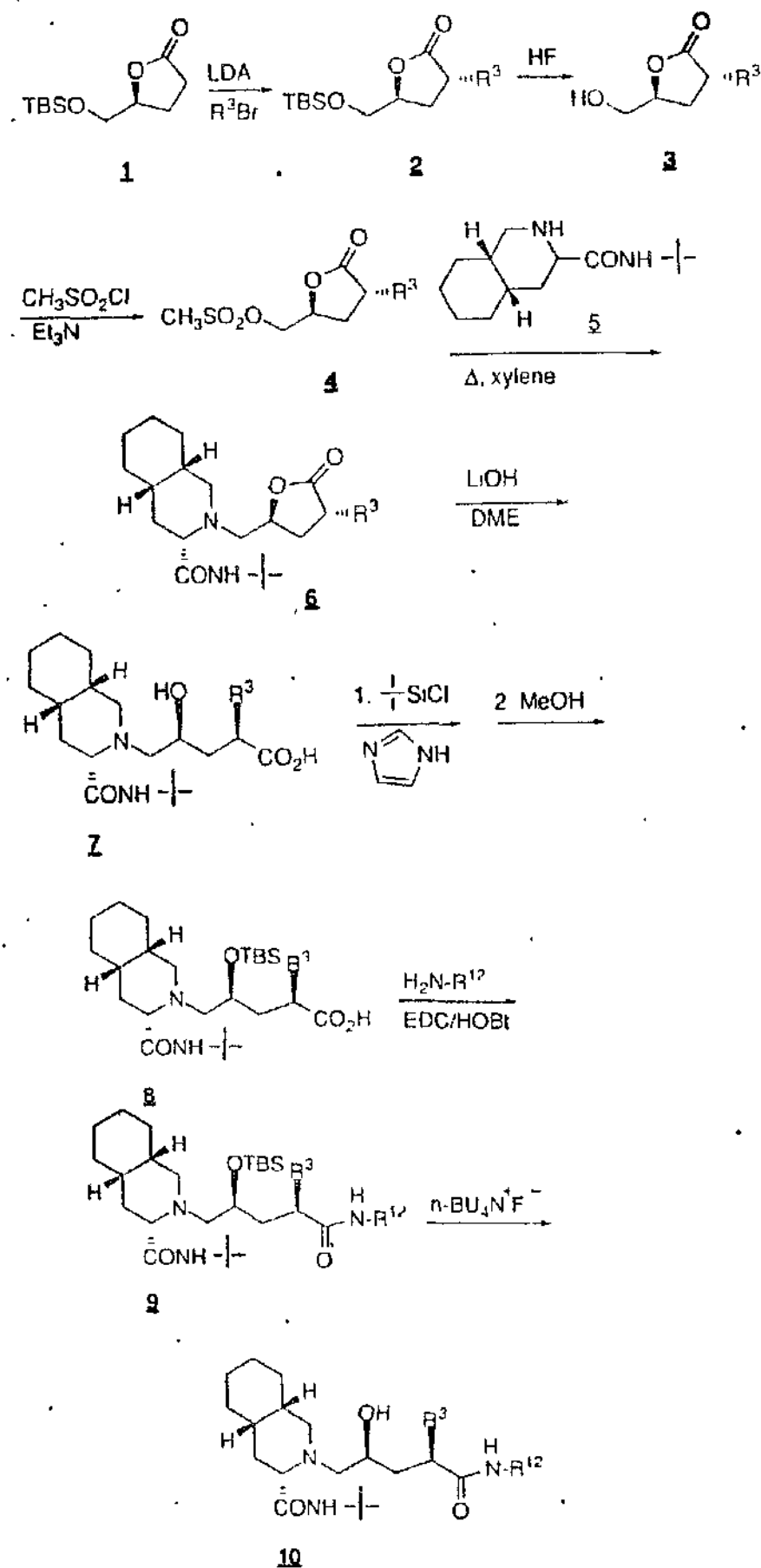
Один из методов получения соединений формулы (I) представлен схемой I. Дигидро-5(S)-(трет.-бутилдиметилсилилоксиметил)-3(2H)-фуранон (ниже, соединение 1) получают стандартными методами, известными в данной области, из выпускаемого промышленностью дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-2(3H)-фуранона. После алкилирования соединения 1 с образованием соединения 2, защитную группу лактона 1 удаляют с помощью водного раствора HF с получением соединения 3.

Спиртовую группу соединения 3 активируют путем превращения в такую уходящую группу, как мезилат, тозилат или трифиллат, в результате обработки спирта хлористым сульфонилом, или таким ангидридом сульфо кислоты, как ангидрид трифторметансульфо кислоты, в присутствии такого затрудненного аминного основания, как триэтиламин, диэтил-изопропиламин или 2,6-лутидин, в результате чего получают соединение 4. Уходящую группу соединения 4 заменяют на амин 5, например N'-трет.-бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)-карбоксамид, в среде такого высококипящего растворителя, как ДМФ или ксилол, в результате чего получают соединение 6. Трифторметансульфонил-окси-группа может быть заменена на амин при комнатной температуре в среде такого растворителя, как изопропанол, в результате обработки N,N-диизопропилэтиламином.

Соединение 6 гидролизуют с помощью водного раствора гидроксида лития или натрия и полученную в результате гидроксикислоту 7 превращают в защищенную гидроксикислоту 8. Гидроксильную группу удобнее всего защищать такой стандартной силильной защитной группой, как трет.-бутилдиметилсилил или трет.-бутилдифенилсилил.

Защищенную гидроксикислоту подвергают сочетанию с желаемым амином R12 с образованием соединения 9 и силильную защитную группу удаляют с помощью иона фторида, в результате чего получают соединение 10.

Схема 1



Третий способ получения продуктов общей формулы (I) показан на схеме III. Защиту пирролидиновой -NH-группы соединения 17 осуществляют с помощью BOC-ангидрида и диметиламинопиридина с получением защищенного соединения 18. Алкилирование соединения 18 осуществляют в виде стадии, первая из которых заключается в депротонировании 18 таким сильным основанием, как литийгексаметилдисиламид (LHMDS) или литийдиизопропиламид (LDA) после чего осуществляют вторую стадию присоединения галоидного алкила (например, бромистого бензила) с получением соединения 19.

TBS-защитную и BOC-защитную группы соединения 19 удаляют путем обработки водным раствором HF в ацетонитриле с образованием спирта 20. В результате мезилирования первичного спир-

та 20 с помощью метансульфонилхлорида и триэтиламина, либо пиридина, получают мезилат 21, который нагревают с амином при кипении в таком спиртовом растворителе, как метанол или изопропанол, содержащем избыток карбоната калия, в результате чего получают такой аминопирролидинон, как соединение 22. Пирролидиновую -NH-группу соединения 22 вновь защищают BOC-группой, как описано выше, и полученное в результате соединения 23 гидролизуют с раскрытием цикла с помощью такого основания, как гидроксид лития или натрия, в результате чего получают кислоту 24. Затем соединение 24 подвергают сочетанию с амином NH_2R^{12} , используя стандартную методику, и группу BOC удаляют с помощью газообразной HCl или трифторуксусной кислоты с получением желаемого продукта, представленного соединением 25.

Схема III

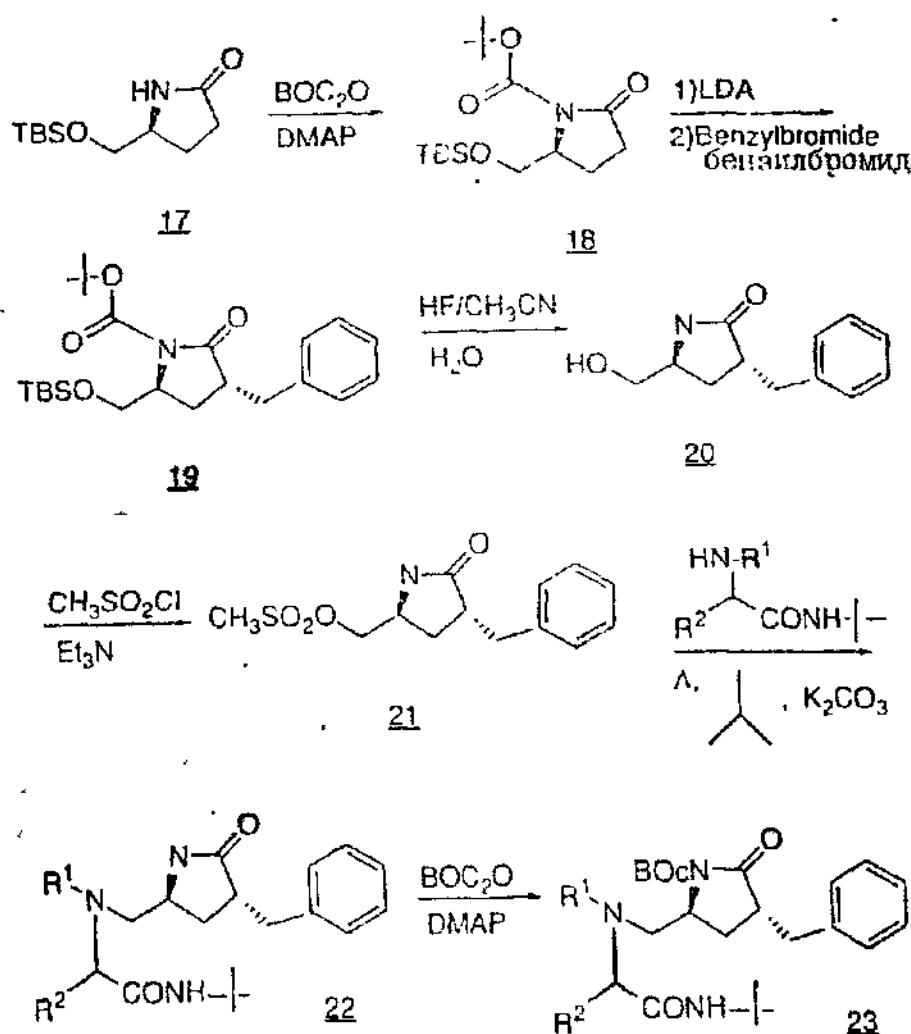
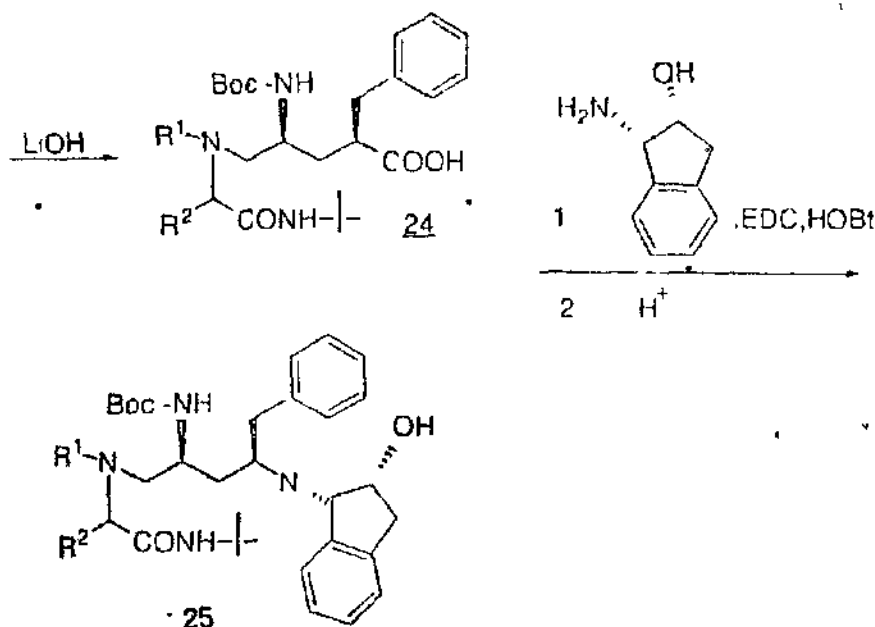
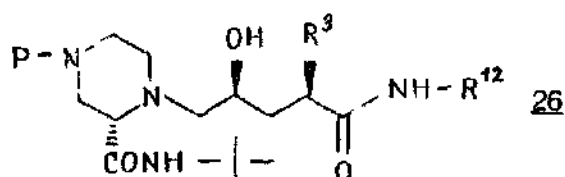


Схема 1^а (продолжение)

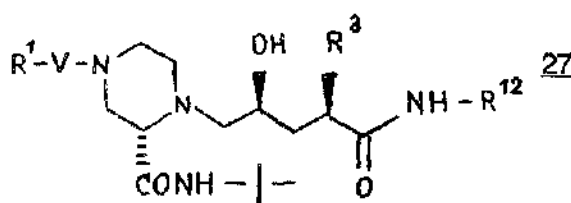
Соединение формулы 26:



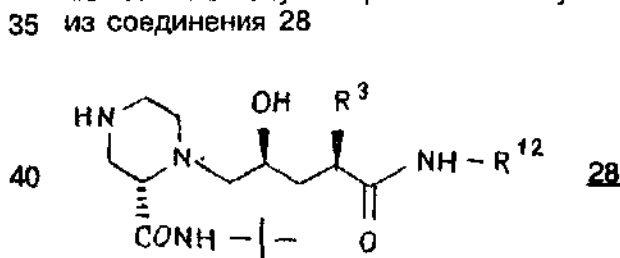
в которой P представляет собой такую азот-защищаемую группу, -Boc или -CBZ,

предпочтительно получают в соответствии со способом, описанным на схеме I, предпочтительно используя 5-трифторметансульфонилоксиметилловый аналог лактона 4 (см. пример 15, стадия I).

Соединение формулы 27:



может быть получено различными путями из соединения 28



которое получают после удаления азот-защищающей группы в соединении 26 с использованием методов, хорошо известных в данной области, например путем каталитического гидрирования с целью удаления CBZ группы или путем обработки триметилсилилтрифлатом и 2,6-лутидином при примерно 0°C в таком растворителе, как CH₂Cl₂ с целью удаления Boc группы.

Так, например, атом азота, находящийся в положении 4 пиперазина в соединении 28, может быть подвергнут алкилированию соединением формулы R¹-X в таком растворителе, как ДМФ, в присутствии EtN₃ при комнатной температуре, при-

чем X, представляющий собой -Cl, Br или -J либо сульфонамидную группу, может быть получен обработкой соединения 28 сульфонилхлоридом формулы R^1SO_2Cl в аналогичных условиях. Кроме этого, методы стандартного амидного сочетания могут использоваться для образования амидной группы в положении 4 пиперазинила. Техника таких методов хорошо известна специалистам в данной области. Группа R^1 в R^1-X или R^1SO_2Cl имеет значения, указанные выше в определении соединений формулы I, в которой R^1 не зависит от R^2 и не связан с ним, за исключением того, что R^1 не является водородом или группой со свободным гидроксигруппой, например $-C_{1-4}$ алкилом, замещенным гидроксигруппой, и также за исключением того, что R^1 может представлять собой арил, замещенный гидроксигруппой.

Соединения настоящего изобретения также проиллюстрированы в следующих ниже таблицах 1-4.

Соединения настоящего изобретения используются для подготовки и проведения скрининговых анализов на антивирусные соединения. Так, например, соединения настоящего изобретения используются для выделения энзимных мутантов, представляющих собой отличные инструменты скрининга на более мощные антивирусные соединения. Кроме того, соединения настоящего изобретения используются для установления или определения места присоединения других антивирусных агентов к ВИЧ-протеазе, например, в результате конкурентного ингибирования. Таким образом, соединения настоящего изобретения являются коммерческими продуктами, предназначенными для продажи в указанных выше целях.

Соединения настоящего изобретения используются для ингибирования ВИЧ-протеазы, профилактики или лечения инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и лечения развивающегося в результате патологического состояния, такого как СПИД. Лечение СПИДа или профилактика, либо лечение инфицирования ВИЧ, рассматривается как включающее, но не ограничивающееся лечением большого числа состояний ВИЧ-инфицирования: СПИДа, ARC (родственный СПИД-комплекс), как симптоматический, так и асимптоматический, а также реальной или потенциальной подверженности ВИЧ. Так, например, соединения настоящего изобретения используют для лечения ВИЧ-инфицирования после предполагаемого последующего воздействия ВИЧ, напри-

мер, в случае переливания крови, трансплантации органов, замене жидкостной среды тела, укусов насекомых, случайного укола иглой или воздействия на кровь человека в ходе хирургического вмешательства.

В этих целях соединения настоящего изобретения применяют орально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или методы вливания), в виде ингаляционного спрея, либо ректально, в виде единичных дозированных рецептур, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, присадки и связующие вещества.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением дополнительно предусматривается способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения ВИЧ-инфицирования и СПИДа. Такое лечение включает применение на пациенте, нуждающемся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей фармацевтический носитель и терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Такие фармацевтические композиции могут быть в виде орально применяемых суспензий или таблеток; спреев для вдыхания через нос; стерильных препаратов для инъекций, например, стерильных водных или маслосодержащих суспензий, или свечей.

При оральном применении в виде суспензий такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области создания фармацевтических рецептур, и они могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для обеспечения массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости, а также подслащивающие агенты или отдушки, известные в данной области. В качестве таблеток немедленного выделения такие композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дикальций фосфат, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксципиенты, наполнители, расширяющие агенты, дезинтеграторы, разбавители и смазывающие агенты, известные в данной области.

При применении в качестве носового аэрозоля или для ингаляции такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области изготовления фармацевтических рецептур, и

они могут быть выполнены в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих предохраняющих агентов, промоторов абсорбции для усиления биоприменимости, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области.

Растворы для инъекций или суспензии формируют в соответствии с известными методами с использованием таких нетоксичных, парентерально применимых разбавителей или растворителей, как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или таких подходящих диспергирующих или смачивающих и суспендирующих агентов, как стерильные, успокаивающие, устойчивые масла, включающие синтетические моно- или диглицериды, а также жирные кислоты, например олеиновую кислоту.

При ректальном применении в виде свечей такие композиции готовят путем смешивания лекарства с таким подходящим, не вызывающим раздражения эксципиентом, как масло какао, синтетические глицеридные эфиры или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми веществами при обычных температурах, но ожимаются и/или растворяются в ректальной полости с выделением лекарства.

Уровни дозировок порядка 0,02–5,0 г или 10,0 г в день являются подходящими для лечения или профилактики указанных выше состояний, причем оральные дозировки в 2–5 раз выше. Так например, ВИЧ-инфицирование эффективно лечится в результате применения 1,0–50 мг соединения на килограмм веса тела в течение 1–4 раз в день. В соответствии с одним из предпочтительных режимов лечения на каждом пациенте орально применяют 100–400 мг препарата каждые 6 ч. Однако следует иметь в виду, что конкретный уровень дозировок и частота их применения для каждого конкретного пациента может изменяться и будет зависеть от большого числа факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия такого соединения, возраст пациента, вес тела, общее состояние здоровья, пол пациента, тип диеты, тип и время применения, скорость экскрекции, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния и тип используемой терапии.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединений, инги-

бирующих ВИЧ-протеазу с одним или более агентами, используемыми для лечения СПИДа. Так например, соединения настоящего изобретения могут эффективно применяться в период как до, так и после воздействия, в комбинации с эффективными количествами СПИД-антивирусных агентов, иммуномодуляторов, противомикробных агентов или вакцин, известных специалистам в данной области (табл. 5).

Следует иметь в виду, что сфера комбинации соединений настоящего изобретения со СПИД-антивирусными агентами, иммуномодуляторами, противомикробными агентами или вакцинами не ограничивается теми, что перечислены в приведенной выше таблице, и в принципе может включать любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, используемой для лечения СПИДа.

Некоторые соединения, указанные в таблице, представляют собой следующие вещества: 1-697,661 или '661', представляет собой 3-{[4,7-дихлор-(1,3-бензоксазол-2-ил)метил]амино}-5-этил-6-метилпиридин-2(1H)-он; 1-696,229 представляет собой 3-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)этил]-5-этил-6-метил-пиридин-2(1H)он. Синтезы 1-697,661 и 1-696,229 описаны в EPO 484071 и EPO 462800 и на них ссылаются в настоящем описании. Синтезы ddC, ddI и AZT также описаны в EPO 484071.

Предпочтительными комбинациями являются одновременно или чередующиеся обработки ингибитора ВИЧ-протеазы и ненуклеозидного ингибитора ВИЧ обратной транскриптазы. Необязательным третьим компонентом в комбинации является нуклеозидный ингибитор ВИЧ обратной транскриптазы, такой как AZT, ddC или ddI. Предпочтительным ингибитором ВИЧ протеазы является L-735,524 (соединение 1). Предпочтительные ненуклеозидные ингибиторы ВИЧ обратной транскриптазы включают L-697,661. Такие комбинации могут оказывать синергитические воздействия на ограничение распространения ВИЧ. Предпочтительными комбинациями являются следующие: (1) L-735,524 с L-697,661 и необязательно AZT или ddI, либо ddC; (2) L-735,524 с любым агентом, выбранным из AZT, или ddI, либо ddC.

Анализ на ингибирование микробальной экспрессированной ВИЧ протеазы.

Исследование ингибирования реакции экспрессирования протеазы в *Escherichia coli* в присутствии пептидного субстрата (Val-Ser-Gln-Asn-(бетанафтил)Ala-Pro-Ile-Val, 0,5 мг/мл во время иницирования

реакции) проводят в 50 mM ацетата натрия, при pH 5,5, температуре 30°C в течение 1 часа. Различные концентрации ингибитора в 1,0 μ кл ДМСО добавляют к 25 μ кл пептидного раствора в воде. Реакцию инициируют добавлением 15 μ кл 0,33 nM протеазы (0,11 μ г) в 0,133 M растворе ацетата натрия при pH 5,5 и 0,1% альбумина бычьей сыворотки. Реакцию прекращают с помощью 160 μ кл 5% фосфорной кислоты. Продукты реакции разделяют методом HPLC (обратимая фаза УУДАС C-18 с широкими порами, 5 см, ацетонитрильный градиент, 0,1% фосфорной кислоты). Степень ингибирования реакции определяют по высотам пиков продуктов. Хроматограммы независимо синтезированных продуктов, полученные методом HPLC, служат количественными стандартами и с их помощью подтверждают состав продуктов. С помощью продуктов, синтезированных в примерах 1-7 включительно, установлено, что значения IC_{50} лежат в интервале 1-100 nM. Значения IC_{50} для соединений A, B и I составляет величины от примерно 0,3 до примерно 6 nM.

Ингибирование распространения вируса. А. Приготовление суспензии клеток MT-4, инфицированных ВИЧ.

MT клетки инфицируют в день 0 при их концентрации 250000 на мл 1:1000 разбавлением штамма ВИЧ-I линии IIIb (конечное значение 125 рг р24/мл; достаточно для выхода инфицированных клеток в первый день $\leq 1\%$ и 25-100% на четвертый день). Клетки инфицируют и выращивают в следующей среде: RPMi 1640 (Витакер Биопродактс), 10% инактивированной сыворотки коровьего молока, 4 mM глутамина (Гибко Лабс.) и 1:100 пенициллин-стрептомицин (Гибко Лабс.).

Полученную смесь инкубируют в течение ночи при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 .

В. Обработка ингибиторами

Готовят матрицу наномолярных концентрационных интервалов парных комбинаций (см. табл. 6). В первый день аликвоты в 125 мкл ингибиторов добавляют к равным объемам клеток MT-4, зараженных ВИЧ (50000 клеток в пробирке), находящихся в 96 пробирках на микротитрической пластине для клеточных культур. Инкубирование продолжают в течение 3 дней при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 .

С. Измерение распространения вируса

С использованием многоканального пипетора осажденные клетки ресуспендируют и 125 мкл собирают на отдельную

микротитрическую пластину. Верхний слой анализируют на присутствие ВИЧ р24 антигена.

Концентрацию ВИЧ р24 антигена измеряли с помощью энзимного иммуноанализа, описанного ниже. Аликвоты р24 антигена, подлежащие измерению, добавляют в микропробирки, покрытые моноклональным антителом, специфичным на антиген ядра ВИЧ. На этой и других соответствующих стадиях микропробирки подвергают промывке. Добавляют биотинилированное ВИЧ-специфичное антитело и затем добавляют конъюгат стрептавидина и пероксидазы хрена. В результате добавления пероксида водорода и тетраметилбензидинового субстрата происходит цветная реакция. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ВИЧ р24 антигена.

Расчет степени синергизма

Обнаружено, что парные комбинации ингибиторов (см. таблицу 6) обеспечивают явно усиленное ингибирование распространения вируса по сравнению с действием каждого ингибитора по отдельности или по сравнению с просто аддитивным ингибированием каждым ингибитором. Так, например, парная комбинация 524 и AZT как установлено, демонстрирует явное усиление ингибирования распространения вируса по сравнению с действием 524 и AZT по отдельности, или по сравнению с суммарным эффектом ингибирования 524 и AZT.

Полученные данные обрабатывают следующим образом: фракционные ингибиторные концентрационные соотношения (FIC) рассчитывают согласно методу Эллиона с сотр., J. Biol. Chem, 208, 477 (1954). Для различных парных комбинаций определяют минимальную сумму FIC, что соответствует максимальному синергизму (см. таблицу 6). Полученные результаты указывают на существенный синергизм в ингибировании распространения вируса. Чем меньше число, тем выше синергизм.

Т а б л и ц а 6

Парные комбинации*	Максимальный синергизм
524+ddi	0,7
524+AZT	0,7
524+661	

524 представляет собой L-735,524 (соединение J). Другие соединения также указаны в приведенной выше таблице 5.

Пример 1. Получение N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-N'-(трет.-бутил)-4(S)-феноксипролинамид)ил)пентанамида.

Стадия 1. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-3-фенилпропанамида.

К холодному (0°C) раствору хлористого метилена (30 мл), содержащему 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан (750 мг, 5,0 ммоль) и триэтиламин (606 мг, 6,0 ммоль), добавляют раствор гидроцинамоил хлорида (843 мг, 5,0 ммоль) в 5 мл хлористого метилена. Через 2 ч реакционную смесь переливают в делительную воронку, содержащую 50 мл хлористого метилена, и промывают 10%-ным раствором лимонной кислоты (2x30 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-3-фенилпропанамида.

Неочищенное белое твердое вещество на стадии 1 растворяют в 50 мл хлористого метилена и добавляют 5 мл диметоксипропана, после чего добавляют 100 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь в течение 18 часов перемешивают при комнатной температуре и затем переливают в делительную воронку и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2x30 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла, которое подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 40% EtOAc/гексан), в результате чего получают маслянистый продукт, который с течением времени закристаллизовывается.

Стадия 3. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметилпент-4-енамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-3-фенилпропанамида (1,03 г, 2,9 ммоль) в 20 мл ТГФ, охлажденному до -78°C, добавляют n-BuLi (2,5 M, 1,40 мл, 3,5 ммоль). Через 20 минут добавляют бромистый аллил (0,48 г, 3,9 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при -78°C и затем для прекращения реакции добавляют 10 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, экстрагируют этилацетатом (2x50 мл), органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают на силикагеле с получением целевого продукта.

Стадия 4. Получение (N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-(4(RS),5-дигидроксипентанамида.

К 800 мг (2,2 ммоль) N-(2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил)-2(S)-

-фенилметил-пент-4-енамида, растворенного в 40 мл смеси ацетон/вода в соотношении 9:1, добавляют 0,8 мл 60%-ного раствора N-метилморфолин-N-оксида в воде, после чего добавляют 4 мл 2,5%-ного раствора четырехоксида осмия в трет.-BuOH. Через 18 ч добавляют избыток твердого бисульфата натрия, реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и затем фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют, разбавляют 50 мл воды, экстрагируют хлористым метиленом (2x50 мл), органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде пены.

Стадия 5. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изол-пропилиден-ил]-2(S)-фенилметил-4(RS)-гидрокси-5-метансульфонилокси-пентанамида.

К 200 мг (0,527 ммоль) N-(2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил)-2(S)-фенилметил-[4(RS)-5-дигидрокси]пентанамида, растворенного в 7 мл хлористого метилена, при 0°C добавляют триэтиламин (59 мг, 0,58 ммоль), после чего добавляют метансульфонил хлорид (66 мг, 0,579 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь промывают 10%-ным раствором лимонной кислоты (2x50 мл) и органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением монометилата в виде смеси спиртов.

Стадия 6. Получение N'-трет.бутил-N-Вос-4(R)-гидрокси-1-пролинамида.

К раствору N-Вос-4(R)-гидроксипролина (2,00 г) в ДМФ (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляют ЕДС (1,987 г), HOBt (1,401 г), трет.-бутиламин (1,09 мл) и триэтиламин (2,41 мл). Через 18 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают 10%-ным раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом. Затем полученный раствор сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением белого твердого вещества.

Стадия 7. Получение N'-трет.-бутил-N-Вос-4(S)-феноксид-L-пролинамида.

К раствору N'-трет.-бутил-N-Вос-4(R)-гидрокси-1-пролинамида (0,6 г) в ТГФ (5 мл) добавляют фенол (0,295 г), трифенилфосфин (0,824 г) и затем прикапывают диэтилазодикарбоксилат (0,495 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при окружающей температуре и затем разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, рассолом и сушат над MgSO_4 . Концентрированием в вакууме получают желтое масло, которое очищают

методом хроматографии (элюирование смесью гексан. EtOAc, 1:1, 30 мм колонка).

Стадия 8. Получение N-трет.-бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамидтрифторацетата.

К раствору N'-трет. бутил-N-Вос-4(S)-фенокси-1-пролинамида (0,596 г) в хлористом метиле (4 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (2 мл). Через 30 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают бледно-желтое масло.

Стадия 9. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил)-4(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамида.

К раствору соли трифторуксусной кислоты N-трет.-бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида (0,36 г) и N-(2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил)-2(S)-фенилметил-4(R)-гидрокси-5-метансульфонилокси-пентанамида (0,226 г) в 3 мл изопропанола добавляют карбонат калия (0,441 г) и реакционную смесь нагревают до 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целит, который промывают дополнительными порциями EtOAc. Фильтрат концентрируют, осадок растворяют в EtOAc (100 мл) и промывают водой, рассолом и сушат над $MgSO_4$. Растворитель удаляют в вакууме и полученное в результате масло очищают методом хроматографии однократного испарения с получением продукта в виде смеси диастереомеров.

Стадия 10. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил-4(S)-фенокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-индан-N,O-изопропилиден-ил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.-бутил)-4(S)-феноксипролинамид]ил}пентанамида (0,13 г) в MeOH (5 мл) добавляют камфорсульфоокислоту (CsA) (0,070 г) при комнатной температуре. Через 5 ч добавляют еще 0,025 г CsA и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакцию прекращают с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и растворитель удаляют до остаточного объема в 4 мл. Водный раствор тщательно экстрагируют EtOAc и органический слой промывают водой, рассолом и сушат. После удаления растворителя в вакууме полученное в

результате масло очищают методом хроматографии однократного испарения с получением целевого соединения в виде белой пены. Такую пену растворяют в смеси EtOAc: гексан и маточную жидкость декантируют с масла. Затем масло сушат в высоковакуумном эксикаторе с получением белой пены.

Пример 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-2-нафтилоксипролинамид]ил}пентанамида

Стадия 1. Получение соли трифторуксусной кислоты N-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-1-пролинамида.

Следуя той же методике синтеза трифторацетата N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида, что описана в стадиях 6-8 примера 1, но заменяя фенол на 2-нафтол, получают 2-нафтилоксипролинамид.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-пролинамид]ил}пентанамида.

Целевое соединение получают, следуя методике, описанной в стадиях 9 и 10 примера 1, но заменяя используемый в стадии 9 N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамид трифторацетат на N-трет. бутил-4(S)-2-нафтилокси-1-пролинамид трифторацетат.

Пример 3. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

Стадия 1. Получение соли трифторуксусной кислоты N-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-1-пролинамида.

Следуя практически той же методике синтеза N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида трифторацетата, что описана для стадий 6-8 примера 1, но заменяя фенол на 1-нафтол, получают 1-нафтилоксипролинамид

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[N'-трет.бутил)-4(S)-2-нафтилокси-пролинамид]ил}-пентанамида.

Целевое соединение получают, следуя практически той же методике, что описана для стадий 9 и 10 примера 1, но заменяя используемый на стадии 9 трифторацетат N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамида на трифторацетат N-трет. бутил-4(S)-1-нафтилокси-1-пролинамида.

Пример 4. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}-пентанамида.

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)-оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

Раствор диизопропиламида лития (LDA) получают путем добавления 1,55 мл *n*-BuLi (2,5 М в гексане) к 0,55 мл (3,9 ммоль) диизопропиламина в 10 мл ТГФ при -78°C. Через 30 мин добавляют раствор дигидро-5-(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)-оксиметил]-3(2H)-фуранона (1,38 г, 3,89 ммоль) а 5 мл ТГФ. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин добавляют бромистый бензил (0,68 г, 3,9 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 3 ч, после чего реакцию прекращают путем добавления 10%-ного водного раствора лимонной кислоты. Раствор экстрагируют этилацетатом (2x50 мл), после чего промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла. Продукт реакции очищают методом хроматографии (SiO₂, 20% EtOAc/гексан) с получением целевого соединения.

Стадия 2. Получение дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-3(R)-фенилметил-3(H)-фуранона.

К 5,26 г дигидро-5(S)-[(трет.-бутилдифенилсилил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в 40 мл ацетонитрила добавляют 1,34 мл 49% водного раствора HF. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют досуха и остаток распределяют между водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой промывают рассолом, сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества (т.пл. 69–72°C).

Стадия 3. Получение дигидро-5(S)-[(метансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 2,93 г (14 ммоль) дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в хлористом метиле, охлажденному до 0°C, добавляют триэтиламин (1,98 мл, 15,6 ммоль), после чего добавляют метансульфонил хлорид (1,20 мл, 15,6 ммоль). Через 1 ч при 0°C реакционную смесь переливают в 10%-ный водный раствор лимонной кислоты, промывают этилацетатом (2x100 мл), который подвергают обратной промывке водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с образованием продукта в виде воскообразного коричневого твердого вещества.

Стадия 4. Получение дигидро-5(S)-(2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]-метил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К 70 мл дигидро-5(S)-[(метансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона (0,25 ммоль) в 10 мл ксилола, содержащего 100 мг карбоната калия, добавляют 65 мг (0,27 ммоль) N-трет.-бутил(4aS,8aS)-декагидроизохинолин-3(S)-карбоксамида и реакционную смесь нагревают до 140°C. Через 6 ч реакционную смесь охлаждают, переливают в 30 мл воды, которую промывают этилацетатом (2x30 мл). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который подвергают хроматографической очистке (50/50 EtOAc/гексан) с получением продукта.

Стадия 5. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)-пентановой кислоты.

К 130 мг (0,305 ммоль) дигидро-5(S)-(2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в 2 мл ДМЕ добавляют 1 мл раствора гидроксида лития. Через 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют досуха и подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3X) с целью удаления избыточного количества воды. Остаток растворяют в 5 мл ДМФ и добавляют 414 мг (6,10 ммоль) имидазола и 465 мг (3,5 ммоль) трет.-бутилдиметилсилил хлорида. Через 2 дня выстаивания при комнатной температуре к реакционной смеси добавляют 1 мл метанола и через 1 ч раствор выпаривают досуха. Остаток распределяют между насыщенным раствором NH₄Cl (водный раствор) и промывают этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла, представляющего собой смесь продукта и исходного фуранона. Полученную смесь используют в последующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.-бутилдиметилсилилокси)-5-(2-[3(S)-N-(трет.-бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)-пентанамида.

Сырой продукт, полученный на описанной выше стадии 5, растворяют в 3 мл ДМФ, содержащего 47 мг (0,246 ммоль) EDC, 33 мг (0,246 ммоль) HOBT и 37 мг 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндана. pH раствора устанавливают равным 8,5–9,0 с помощью триэтиламина и через 18 ч проводят обработку, включающую концентрирование досуха, растворение остатка в 10%-ном водном растворе лимонной кислоты

и промывку водного слоя этилацетатом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а полученное в результате масло подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 30% EtOAc/гексан) с получением целевого соединения.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Продукт, полученный выше на стадии 6, растворяют в 1 мл ТГФ и добавляют 1 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония в ТГФ. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляют 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и продукт реакции экстрагируют этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с образованием пены. Полученный в результате материал подвергают хроматографической очистке на препаративной пластине (0,5 мл, 5% MeOH/ CHCl_3) и целевое соединение выделяют обычным способом в виде твердого вещества с т.пл. 105–107°C.

Пример 5. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-амино-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}-пентанамида.

Стадия 1. Получение 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)-метил]-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона.

Раствор 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)метил]-N-BOC-2-пирролидинона (400 мг, 1,26 ммоль) в 2 мл ТГФ добавляют к предварительно охлажденному (-78°C) 1 М раствору гексаметилдисилазида лития (1,3 мл) в 5 мл ТГФ. Через 45 мин добавляют 0,15 мл бромистого бензила (1,3 ммоль) и перемешивание продолжают. Через 5 ч реакционную смесь переливают в делительную воронку, содержащую 30 мл 10%-ного водного раствора лимонной кислоты. Водный слой экстрагируют EtOAc (2x30 мл) и подвергают обратной промывке рассолом (50 мл), сушат, фильтруют и концентрируют до образования масла. Остаток подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 20% EtOAc/гексан) с получением продукта в виде масла.

Стадия 2. Получение 5(S)-гидрокси-метил-2(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К 130 мг (0,34 ммоль) 5(S)-[(трет.бутилдиметилсилилокси)метил]-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона в 5 мл ацетонитрила добавляют 0,1 мл 48%-ного водного раствора HF. Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь кон-

центрируют досуха и разбавляют 30 мл 10%-ного водного раствора NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагируют EtOAc (2x30 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с образованием сырого продукта.

Стадия 3. Получение 5(S)-[метансульфонилокси)метил]-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К раствору сырого продукта со стадии 2 в 5 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C, добавляют триэтиламин (42 мг, 0,41 ммоль) и метансульфонилхлорид (47 мг, 0,41 ммоль). Реакционной смеси дают медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов, после чего ее разбавляют 30 мл хлористого метилена, промывают 30 мл 10% раствора лимонной кислоты, сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде масла.

Стадия 4. Получение 5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил}-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона.

К раствору 380 мг (1,34 ммоль) 5(S)-[метансульфонилокси)-метил]-3(R)-фенилметил-2-пирролидинона в 20 мл изопропанола добавляют 350 мг карбоната калия и 360 мг N-трет.бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)-карбоксамиды и реакционную смесь нагревают до 85°C. Через 18 ч охлажденную реакционную смесь фильтруют через целит, выпаривают досуха и остаток растворяют в воде, которую экстрагируют EtOAc (2x50 мл). Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а остаток подвергают хроматографической очистке (SiO_2 , 50/50 EtOAc/гексан) с получением продукта в виде масла.

Стадия 5. Получение 5(S)-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил}-3(R)-фенилметил-N-BOC-2-пирролидинона.

К раствору продукта со стадии 4 (260 мг, 0,611 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляют диметиламинопиридин (74 мг, 0,6 ммоль) и 133 мг (0,61 ммоль) BOC-ангидрида. Через 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают путем разбавления 30 мл хлористого метилена и органический слой промывают 30 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты, рассолом (30 мл), сушат, фильтруют и концентрируют с получением масла. В результате хроматографической очистки (SiO_2 , 40%, EtOAc/гексан) получают целевое соединение.

Стадия 6. Получение 5-{2-[3(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-

декагидроизохинолин]ил}-4(S)-(1',1')-(диметилэтоксикарбонил)-амино-2(R)-фенилметил-пентановой кислоты.

К раствору продукта с описанной выше стадии 5 (260 мг, 0,495 ммоль) с 3 мл диметоксиэтана добавляют 1,5 мл 1 М водного раствора гидроксида лития (1,5 ммоль). Реакционную смесь обрабатывают через 2 ч путем ее концентрирования досуха, растворения остатка в насыщенном водном растворе хлористого аммония и водную фазу промывают этилацетатом (2x50 мл), который сушат, фильтруют и концентрируют с получением сырой кислоты.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(1',1')-(диметилэтоксикарбонил)-амино-5-(2-[3(S)-N'-(трет.-бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)-пентанамида.

К раствору продукта, полученного в описанной выше стадии 6, (260 мг, 0,49 ммоль) в хлористом метиле добавляют ЕДС (94 мг, 0,49 ммоль), НОВТ (66 мг, 0,49 ммоль), 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан (73 мг, 0,49 ммоль) и рН реакционной смеси устанавливают в интервале 8,5-9,0 с помощью триэтиламина. Через 5 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают путем разбавления 50 мл хлористого метилена и промывки органического слоя насыщенным водным раствором хлористого аммония. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют, а остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого соединения в виде пены.

Стадия 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)-пентанамида.

К раствору продукта со стадии 7 (180 мг, 0,28 ммоль) в 5 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C, добавляют 1 мл трифторуксусной кислоты. Через 4 ч реакционную смесь концентрируют досуха и остаток растворяют в 50 мл хлористого метилена и промывают 10% водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде твердого вещества, которое подвергают хроматографической очистке (SiO₂, 7% MeOH/CH₂Cl₂) с получением целевого соединения, т.пл. 92-95°C.

Пример 6. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]пиперазинил} пентанамида.

Используя практически ту же методику, что и в примере 1, но заменяя применяемый на стадии 9 N-трет. бутил-4(S)-фенокси-1-пролинамид на N-трет. бутил-4-CBZ-пиперазин-(2(S)-карбоксамид, получают целевое соединение.

Пример 7. Получение N-[N-(2-пиридил)-валил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)-пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 4, но заменяя применяемый на стадии 6 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан на N-2-пиридин-валин, получают целевое соединение.

Пример 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-[2(S)-N'-(трет. бутил-3-фенил-пропионамид)амино]пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 1, но заменяя применяемый на стадии 9 N'-трет. бутил-4(S)-фенокси-N-пролинамид на N-трет.-бутил-фенилаланин амид, получают целевое соединение.

Пример 9. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)пентанамида.

Стадия 1. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(R)-гидрокси-5-{2-[3(S)-трет. бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)пентанамида.

Следуя практически той же методике, что описана в примере 4, но заменяя используемый на стадии 6 этого примера 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндан на 4(S)-амино-3,4-дигидро-1H-бензотиопиран, получают целевое соединение.

Стадия 2. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-трет. бутилкарбоксамидо)]-4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил)пентанамида.

Соединение, полученное в описанной выше стадии 1, растворяют в смеси метанола с водой в соотношении 1:1. К полученной смеси добавляют 10 эквивалентов OXONE и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют досуха, добавляют воду и проводят экстракцию этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 10. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензо-

тиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамида

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]-метил-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

Следуя практически той же методике, что описана в примере 4, но заменяя N'-трет. бутил-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)-3(S)карбоксамид на 4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазин, получают целевое соединение.

Стадия 2. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентановой кислоты.

Следуя практически той же методике, что описана в примере 4, но заменяя дигидро-5(S)-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-(декагидроизохинолин)ил]метил}-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранон на дигидро-5(S)-(1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил)метил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранон, получают целевое соединение.

Стадия 3. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида.

Сырую 2(R)-фенилметил-4(S)-(трет. бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. -бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]}-пентановую кислоту растворяют в 3 мл ДМФ, содержащих 1 экв. ЕДС, 1 экв. НОВТ и 1 экв. 4(S)-амино-3,4-дигидро-1H-бензотиопирана. pH раствора устанавливают в интервале 8,5-9,0 с помощью триэтиламина и через 18 ч реакционную смесь концентрируют досуха, остаток растворяют в 10% водном растворе лимонной кислоты и промывают водный слой этилацетатом. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют, а полученный в результате остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого продукта.

Стадия 4. Получение N-(4(S)-3,4-дигидро-1H-бензотиопиранил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-(4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. -бутилкарбоксамидо)-пиперазинил)}пентанамида.

Продукт, полученный на стадии 3, описанной выше, растворяют в 1 мл ТГФ и добавляют 1 мл 1 М раствора фтористого

тетрабутиламмония в ТГФ. Через 18 часов при комнатной температуре реакционную смесь разбавляют 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и продукт реакции экстрагируют этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка. Полученный остаток подвергают хроматографической очистке с получением целевого продукта.

Стадия 5. Получение N-[4(S)-3,4-дигидро-1H-2,2-диоксобензотиопиранил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-{1-[4-карбобензилокси-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}пентанамида.

Соединение, полученное в описанной выше стадии 4, растворяют в смеси метанол/вода в соотношении 1:1. К полученной реакционной смеси добавляют 10 экв. OXONE и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют досуха, добавляют воду и проводят экстракцию этилацетатом, после чего экстракт сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 11. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{[4-{(2-гидрокси)-этокси}фенил]метил-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Стадия 1. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)инданил]-2(R)-{[4-{(2-аллилокси)фенил]метил}-4(S)-гидрокси-5-(2-(3(S)-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин)ил}пентанамида.

К раствору N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-{[4-(2-гидрокси-5-(2-(3(S)-трет. -бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин)ил}пентанамида в диоксане добавляют 6 экв. бромистого аллила и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C. После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксанный экстракт концентрируют досуха и остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением продукта.

Стадия 2. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-{[4-{(2-гидрокси)этокси}фенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-{2-[3(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил}пентанамида.

Продукт, полученный на описанной выше стадии 1, растворяют в метаноле, добавляют 1 экв. п-толуолсульфокислоты и

реакционную смесь охлаждают до -78°C . Избыточное количество озона барботируют через реакционную смесь до появления голубой окраски. Колбу продувают азотом с целью удаления озона и добавляют избыток раствора борогидрида натрия. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и затем добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 . Метанол отгоняют на роторном испарителе и водный остаток промывают этилацетатом, который сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 12. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[2-гидроксиэтокси]фенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил]пентанамида.

Используя практически ту же методику, что описана в примере 11, но заменяя N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[4-гидроксифенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил-пентанамида на N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[4-гидроксифенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-N'-(трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил-пентанамида, получают целевое соединение.

Пример 13. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[2-(4-морфолин)-этокси]фенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил]пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[4-гидроксифенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[2-(3(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-(4aS,8aS)-декагидроизохинолин]ил]пентанамида в диоксане добавляют 6 экв. хлорэтилморфолина и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C . После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксанный экстракт концентрируют досуха и остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 14. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[1/4-[2-(4-морфолин)-этокси]фенил/метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]-пентанамида.

К раствору N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-[4-гидроксифенил]метил]-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-карбобензилокси)-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)пипе-

разинил]пентанамида в диоксане добавляют 6 экв. хлорэтилморфолина и 6 экв. карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают до 90°C . После завершения реакции осадок отфильтровывают, диоксан отгоняют и смесь концентрируют досуха, а остаток разбавляют водой, которую промывают этилацетатом. Органическую фазу сушат, отфильтровывают и концентрируют с получением целевого соединения.

Пример 15. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-[1-(4-(3-пиридилметил)-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]пентанамида.

Стадия 1. Получение дигидро-5(S)-[(трифторметансульфонил)-оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 18,4 г (89,4 ммоль) дигидро-5(S)-[(гидроксиметил)-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона в 350 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C , добавляют 13,51 мл 2,6-лутидина (115,98 ммоль), после чего прикапывают 16,51 мл ангидрида триметансульфокислоты (98,1 ммоль). Через 1,5 ч при комнатной температуре реакционную смесь переливают в смесь 300 мл льда с рассолом и полученный раствор перемешивают в течение 0,5 ч. Затем водный слой экстрагируют хлористым метиленом (3x150 мл), органические слои промывают 10%-ной HCl (2x75 мл), насыщенным NaHCO_3 (100 мл), водой (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением твердого остатка. В результате очистки методом хроматографии однократного испарения (колонка 120x150 мм, градиентное элюирование смесью гексан:EtOAc, в диапазоне 4:1 - 3:1) получают целевой продукт, т.пл. $53-54^{\circ}\text{C}$.

Стадия 2. Получение 4-(1,1-диметилэтил)-1-(фенилметил)-1,2-(S)-4-пиперазинтрикарбоксилата.

Это соединение получают по методике, описанной С.Ф. Биггом, С.Дж. Хайсом, П.М.Новаком, Дж.Т.Драммондом, Г.Енсоном, Т.П.Бобовски Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5193; исходным веществом служит 2(S)-пиперазинкарбоновая кислота (см. Е.Фелдер, С.Маффи, С.Пьетра, Д.Питри Helv. Chim. Acta, 1960, 117, 888).

Стадия 3. Получение N-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-1-(фенилметилкарбонил-амино)-пиперазин-2(S)-карбоксамид.

К 9,90 г (27,16 ммоль) 4-(1,1-диметилэтил)-1-(фенилметил)-1,2-(S)-4-пиперазинтрикарбоксилата, растворенного в 75 мл ДМФ и охлажденного до 0°C до-

бавляют 5,73 г (29,88 ммоль) ЕДС, 4,03 г (29,88 ммоль) HOBT , 3,14 мл (29,88 ммоль) трет.бутиламина и, наконец, 4,16 мл (29,88 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч и реакционный объем концентрируют наполовину. Затем полученную смесь разбавляют 600 мл EtOAc и промывают 100 мл HCl (2x75 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (1x75 мл), водой (3x75 мл) и рассолом (1x50 мл), сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением твердого вещества. Это твердое вещество обрабатывают смесью EtOAc :гексан (1:2) и фильтруют с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 134–135°C.

Стадия 4. Получение N-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)пиперазин-2(S)-карбоксамида.

К 1,20 мл (2,86 ммоль) N-трет.бутил-1-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-1-(фенилметилкарбониламино)пиперазин-2(S)-карбоксамида и 1,1 г (0,086 ммоль) 10% Pd/C добавляют 15 мл метанола. Реакционный сосуд заполняют водородом и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, фильтруют через целит и промывают этанолом. Растворители удаляют в вакууме с получением целевого соединения в виде пены.

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 6,65 (широкий, 1H), 4,10 (мультиплет, 1H), 3,81 (широкий, 1H), 3,21 (двойной дублет, $J = 18$ и 7 Гц, 1H), 3,02–2,70 (мультиплет, 4H), 2,10–2,0 (широкий, 1H), 1,50 (синглет, 9H), 1,41 (синглет, 9H).

Стадия 5. Получение дигидро-5(S)-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)]-[2(S)-N-(трет.бутилакрбоксамидо)-пиперазинил]метил-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона.

К раствору 22,40 г (0,0662 моль) дигидро-5-(S)-[(трифторметансульфонил)оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона (полученного на стадии 1) и 18,0 г (0,063 моль) н-трет.бутил-4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)пиперазин-2(S)карбоксамида, растворенного в 180 мл изопропанола, добавляют 11,53 мл (0,0662 моль) N,N-диизопропилэтиламина. Через 2,5 ч добавляют еще 1,2 г дигидро-5(S)-[(трифторметансульфонил)-оксиметил]-3(R)-фенилметил-3(2H)-фуранона. Через 3,5 ч реакцию завершают и анализируют реакционную смесь методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), после чего реакционную смесь концентрируют до состояния вязкого масла. В результате обработки смесью EtOAc :гексаны (1:2, 200 мл) получают белое твердое вещество, которое удаляют. Масло очи-

щают методом хроматографии однократного испарения (колонка 120x150 мм, элюирование градиентами EtOAc :гексаны 1:1, 2:1, 3:1 и далее только EtOAc) с получением целевого соединения.

5 Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34–7,17 (мультиплет, 5H), 6,31 (широкий синглет, 1H), 4,38 (широкий мультиплет, 1H), 3,90–3,92 (мультиплет, 1H), 3,79 (широкий мультиплет, 1H), 3,16 (двойной дублет, $J = 13,6$ и 4,4 Гц, 1H), 3,08–2,99 (мультиплет, 3H), 2,90–2,82 (мультиплет, 1H), 2,80 (двойной дублет, $J = 13,5$ и 8,9 Гц, 1H), 2,78 (мультиплет, 1H), 2,67–2,61 (мультиплет, 1H), 2,58–2,49 (мультиплет, 1H), 2,38–2,32 (мультиплет, 1H), 2,32–2,04 (мультиплет, 1H), 1,99–1,92 (мультиплет, 1H), 1,45 (синглет 9H), 1,29 (синглет, 9H).

20 Стадия 6. Получение 2(R)-фенилметил-4(S)-[трет.бутилдиметилсилилокси]-5-[1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]]-пентанмида.

25 К 25,50 г (52,50 ммоль) дигидро-5(S)-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]метил-3(S)-фенилметил-3(2H)-фуранона, растворенного в 120 мл ДМФ, охлажденного до 0°C, добавляют раствор, состоящий из 60 мл воды и 1,512 г (63,01 ммоль) гидроксида лития. Через 0,5 ч реакцию прекращают добавлением 10%-ной HCl до pH 6 и полученный раствор

30 концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют EtOAc (4x75 мл) и органические слои промывают водой (1x20 мл), рассолом (1x20 мл). Водные слои подвергают обратной экстракции EtOAc (2x75 мл) и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением желтого твердого вещества. Сырой продукт растворяют в 100 мл ДМФ и добавляют 17,87

35 г (0,262 моль) имидазола, охлажденного до 0°C, после чего добавляют 31,50 г (0,21 моль) трет.бутилдиметилсилилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C и затем нагревают до комнатной температуры. Через 20 ч реакцию прекращают путем добавления 10 мл метанола и реакционную смесь концентрируют до половины объема. Добавляют

40 100 мл водного буфера с pH 7 и водный слой экстрагируют EtOAc (4x100 мл), объединенные органические слои промывают 10%-ной HCl (2x50 мл), водой (3x75 мл) и рассолом (1x50 мл), сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением целевого соединения. Полученный материал исполь-

45

50

55

зуют непосредственно на последующей стадии.

Стадия 7. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)]-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил]-пентанамида.

К 27,0 г (0,0446 моль) сырого материала, полученного на стадии 6, растворенного в 180 мл ДМФ и охлажденного до 0°C, добавляют 8,98 г (0,0468 моль) ЕДС, 6,32 (0,0468 моль) НОВт и 7,31 г (0,049 моль) амингидрокси индана. Добавляют триэтиламин (6,52 мл, 0,0468 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, в течение 16 ч при комнатной температуре и затем реакцию прекращают путем разбавления 500 мл EtOAc. Органический слой промывают 10%-ной HCl (2x100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1x100 мл), водой (3x150 мл), рассолом (1x75 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением целевого соединения в виде белой пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,4-7,17 (мультиплет, 9H), 6,51 (широкий дублет, 1H), 5,79 (широкий синглет, 2H), 5,23 (мультиплет, 1H), 4,23 (широкий синглет, 1H), 4,06 (мультиплет, 1H), 3,96-3,84 (мультиплет, 2H), 3,07-2,78 (мультиплет, 8H), 3,65 (двойной дублет, J = 9,6 и 4,1 Гц, 1H), 2,56-2,44 (мультиплет, 2H), 2,29 (двойной дублет, J = 12,0 и 4,5 Гц, 1H), 2,17-2,09 (мультиплет, 1H), 1,79 (широкий синглет, 1H), 1,44 (синглет, 9H), 1,35 (синглет, 9H), 1,10 (синглет, 1H), 0,84 (синглет, 9H), 0,12 (синглет, 3H), 0,08 (синглет, 3H).

Стадия 8. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)]-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида.

К 32,20 г (0,0437 моль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(трет.бутилдиметилсилилокси)-5-{1-[4(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида добавляют 437 мл (0,437 моль) фтористого тетрабутиламмонийфторида (1,0 М раствор в ТГФ, Алдрич). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов и затем концентрируют до объема в 200 мл и разбавляют 700 мл EtOAc. Полученную смесь промывают водой (2x100 мл), рассолом (1x50 мл) и водные слои подвергают обратной экстракции EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют до получения масла. В результате

очистки методом хроматографии мгновенного испарения (колонка 120x150 мл, градиентное элюирование смесью CH₂Cl₂:CHCl₃/насыщенной смесью NH₃:метанол, с повышающимися концентрациями метанола: 1%, 1,5%, 2%) получают целевое соединение в виде пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31-7,11 (мультиплет, 9H), 6,41 (широкий синглет, 1H), 6,24 (дублет, J = 8,6 Гц, 1H), 5,25 (двойной дублет, J = 8,6 и 4,7 Гц, 1H), 4,21 (мультиплет, 1H), 3,83-3,82 (мультиплет, 2H), 3,78-3,61 (мультиплет, 2H), 3,22-3,19 (мультиплет, 2H), 3,03-2,78 (мультиплет, 8H), 2,62-2,58 (мультиплет, 1H), 2,41-2,35 (мультиплет, 2H), 2,04-2,02 (мультиплет, 1H), 1,57-1,50 (мультиплет, 1H), 1,45 (синглет, 9H), 1,32 (синглет, 9H).

Стадия 9. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида.

К 21,15 г (0,034 моль) N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-(гидрокси)-5-{1-[4-(1,1-диметилэтоксикарбониламино)-2(S)-N-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил]}-пентанамида, растворенного в 350 мл хлористого метилена и охлажденного до 0°C, добавляют 22,43 мл (0,204 моль) 2,6-лутидина и затем в течение 5 мин 32,25 мл (0,170 моль) триметилсилилтрифлата. Через 0,5 ч реакцию прекращают путем добавления 10% HCl (80 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 0,5 часа. К полученной смеси добавляют 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем добавляют твердый NaHCO₃ до pH 8. Затем водный слой экстрагируют EtOAc (4x100 мл) и объединенные органические слои промывают водой (4x100 мл), рассолом (1x75 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают методом хроматографии на колонке (120-150 мм, градиентное элюирование смесью CH₂Cl₂-CHCl₃, насыщенной смесью NH₃-MeOH, при медленном увеличении концентрации метанола в следующем порядке: 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%). В результате получают целевой продукт в виде белой пены.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,53 (синглет, 1H), 7,29-7,09 (мультиплет, 9H), 6,52 (дублет, J = 8,3 Гц, 1H), 5,24 (двойной дублет, J = 8,2 и 4,9 Гц, 1H), 4,23 (двойной дублет, J = 4,7 и 4,03 Гц, 1H), 4,25-4,00 (широкий синглет, 1H), 3,83-3,81 (мультиплет, 1H), 3,03-2,88 (мультиплет, 4H), 2,82-2,73 (мультиплет, 7H), 2,50-

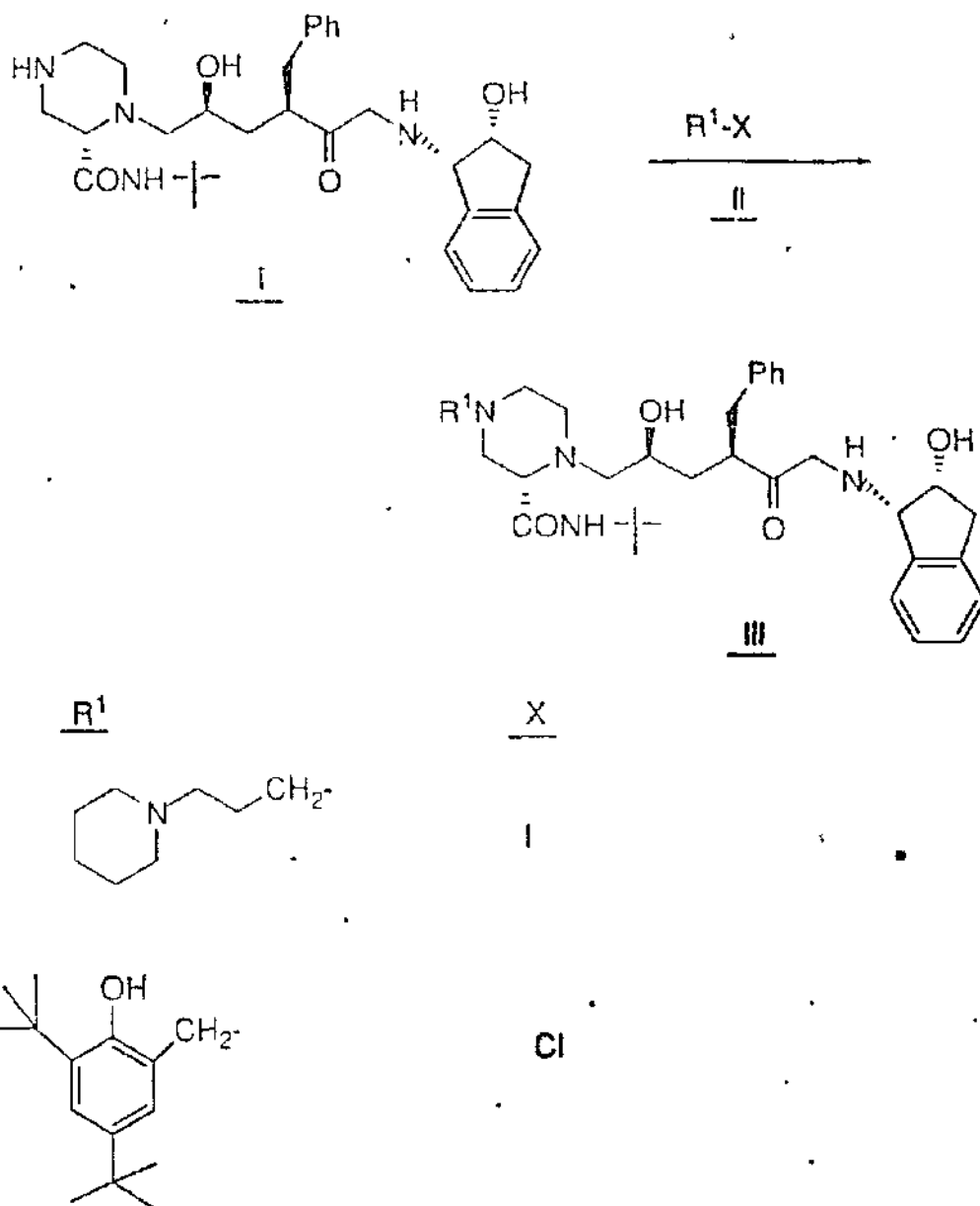
1,60 (широкий синглет, 2H), 2,45 (дублет, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,32–2,79 (мультиплет, 1H), 1,98 (мультиплет, 1H), 1,51 (мультиплет, 1H), 1,33 (синглет, 9H).

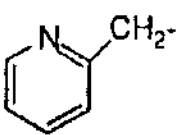
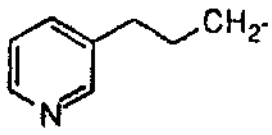
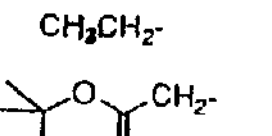
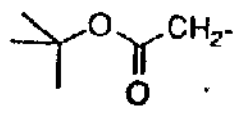
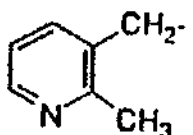
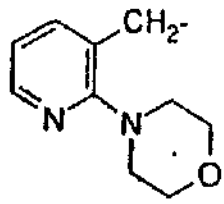
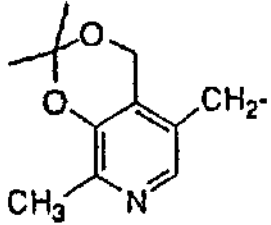
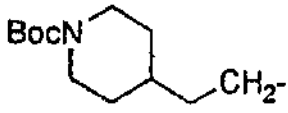
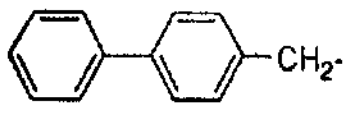
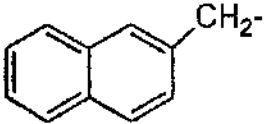

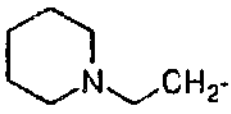
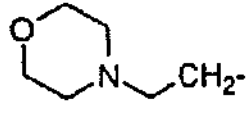
Стадия 10. Получение N-[2(R)-гидрокси-1(S)-инданил]-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-[4-(3-пиридилметил-2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)-пиперазинил)]-пентанамида.

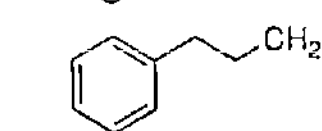
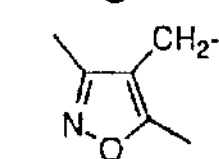
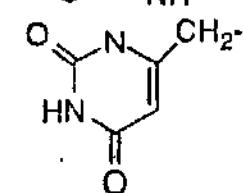
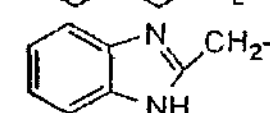
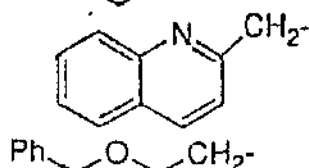
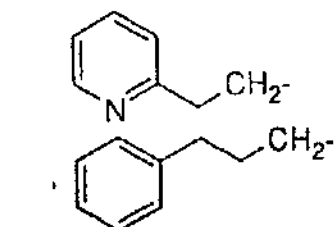
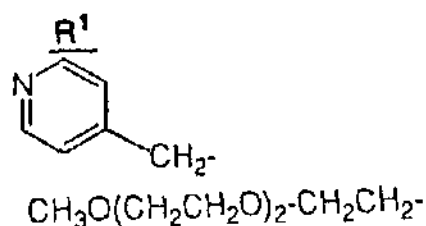
К смеси 10,0 г (0,019 моль) N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-(2(S)-трет. бутилкарбоксамидо)пиперазинил)пентанамида и 3,45 г (0,021 моль) 3-пиколилхлорида, растворенного в 40 мл ДМФ, добавляют 5,85 мл (0,042 моль) триэтиламина. Через 3 часа добавляют дополнительное количество 3-пиколилхлорида (0,313 г). Через 2 часа реакционную смесь разбавляют 400 мл EtOAc и промывают водой (3x75 20

мл), рассолом (1x100 мл), сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток обрабатывают 30 мл EtOAc и затем собирают полученный в результате белый осадок. В результате последующей перекристаллизации из EtOAc получают целевой продукт (т. пл. 167,5–168°C).

Пример 16. Следуя методике, описанной в примере 15, со следующими изменениями, включающими обработку N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4(S)-гидрокси-5-(1-[2(S)-N'-(трет.бутилкарбоксамидо)пиперазинил)]-пентанамида, используемого ниже (см. соединение (I), описанное ниже), алкилирующим агентом (II), указанным ниже, вместо 3-пиколилхлорида, используемого на стадии 10, получают следующие продукты, отвечающие формуле (III):



$\xrightarrow{R^1}$	<u>X</u>
	Cl
	I
	I
	Br
	Cl
	Cl
	Cl
	I
	Cl
	Cl
	I
	Cl
	Cl



X

Cl

5

I

I

I

Cl

I

Cl

Cl

Cl

Cl

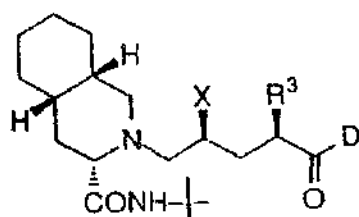
Пример 17. Получение дигидро-5(S)-(трет.бутилдиметилсилилоксиметил)-3(2H)-фуранона.

К раствору 3,00 г (25,8 моль) дигидро-5(S)-(гидроксиметил)-2-(3H)-фуранона в 25 мл дихлорметана добавляют 3,51 (51,6 ммоль) имидазола и затем добавляют 4,67 г (31,0 ммоль) трет.бутилдиметилсилилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и реакцию прекращают добавлением 2 мл метанола. Полученную смесь концентрируют до состояния масла и затем разбавляют 150 мл эфира, после чего промывают 5%-ной HCl (2x10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1x10 мл), водой (1x10 мл), раствором (1x10 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают методом хроматографии мгновенного испарения (колонка 40x150 мм, градиентное элюирование, смесь гексаны:этилацетат от 5:1 до 4:1) с получением продукта в виде прозрачного масла.

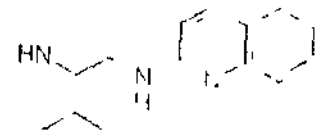
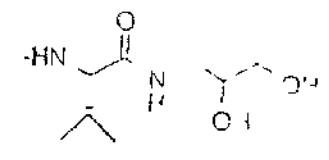
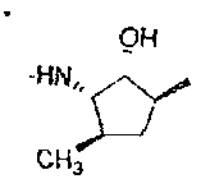
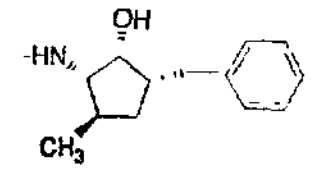
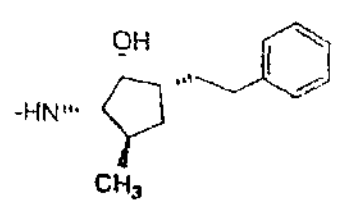
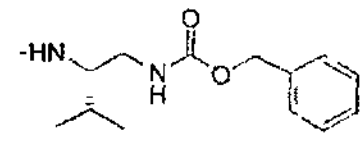
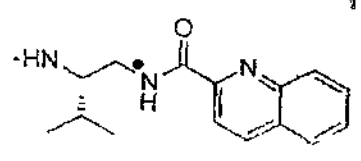
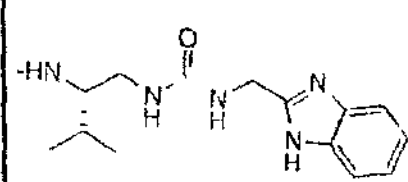
Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4,68–4,60 (мультиплет, 1H), 3,89 (двойной дублет, J = 3,3 и 11,3 Гц, 1H), 3,71 (двойной дублет, J = 3,2 и 5411,3 Гц, 1H), 2,71–2,45 (мультиплет, 2H), 2,35–2,16 (мультиплет, 2H), 0,91 (синглет, 9H), 0,10 (синглет, 3H), 0,09 (синглет, 3H).

Хотя приведенное выше описание включает принципиальные моменты настоящего изобретения, причем примеры приведены в целях иллюстрации, следует иметь в виду, что практическая реализация изобретения охватывает все обычные варианты, адаптации или модификации, входящие в сферу следующей ниже формулы изобретения, а также их эквиваленты.

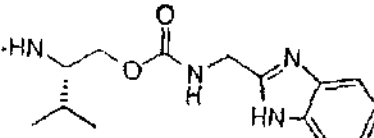
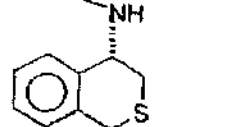
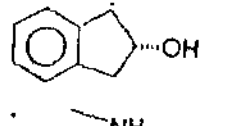
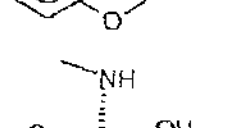
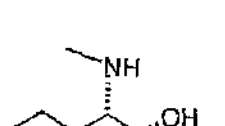
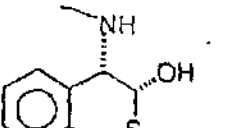
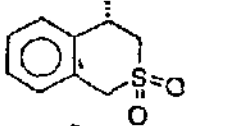
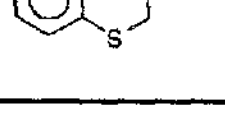

Таблица 1



R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	

R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	

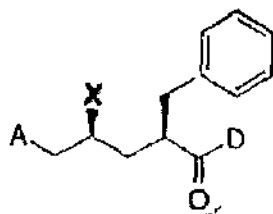
Продолжение табл. 1

R^3	X	D
$\text{CH}_2\text{-N}$	-OH	
$\text{CH}_2\text{-N}$	-OH	
H	NH_2	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	-OH	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	-OH	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	NH_2	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	-OH	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	-OH	
$\text{-CH}_2\text{-Ph}$	NH_2	

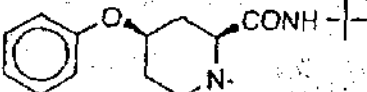
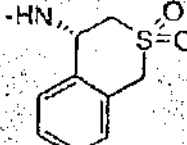
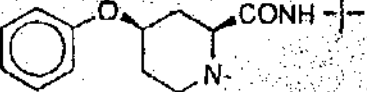
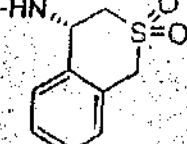
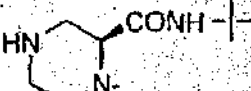
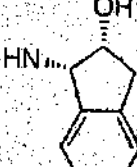
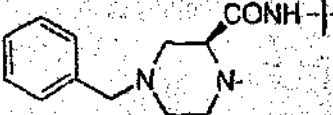
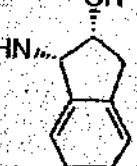
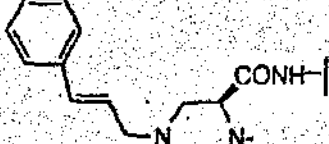
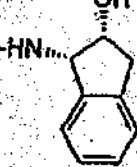

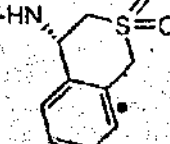
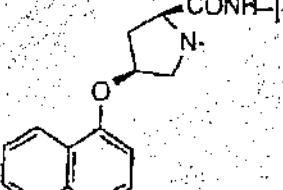
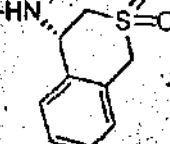
Продолжение табл. 1

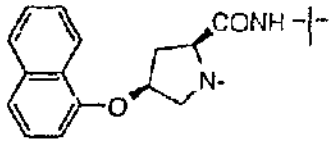
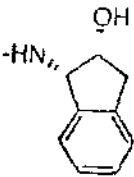
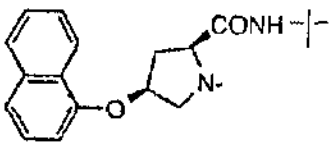
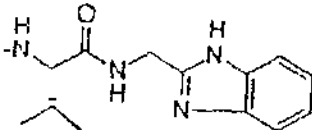
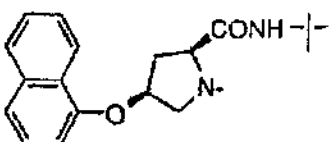
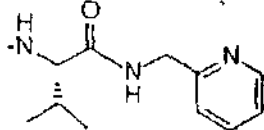
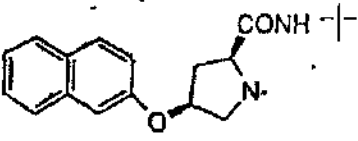
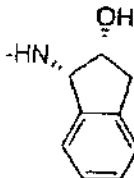
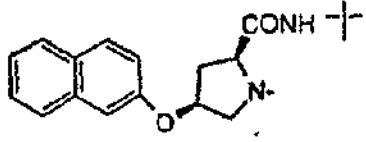
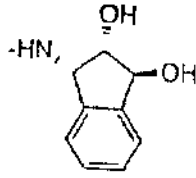
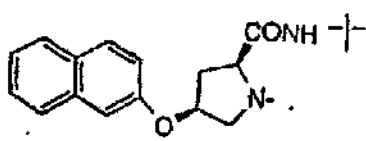
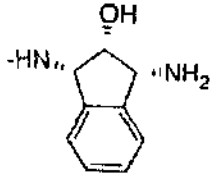
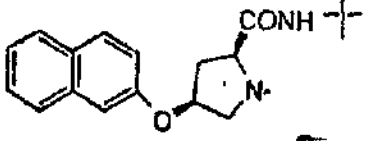
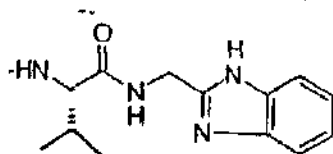
R ³	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	NH ₂	
	NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	NH ₂	
	-OH	

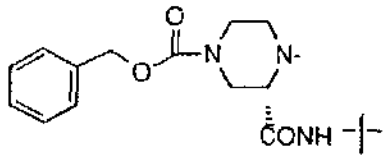
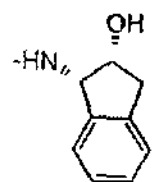
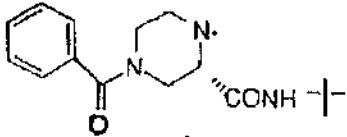
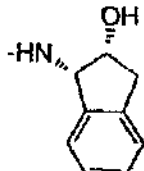
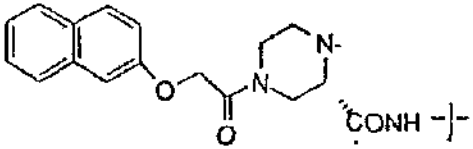
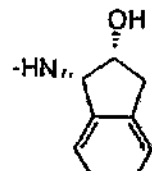
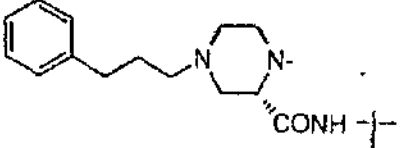
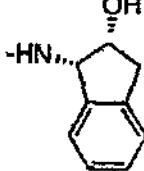
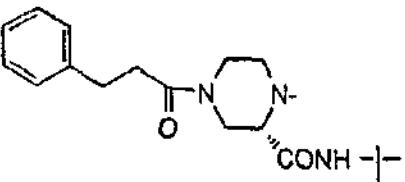
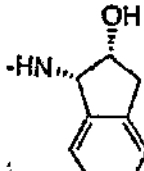
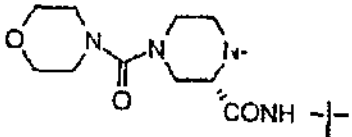
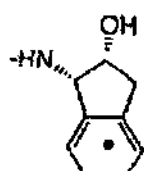
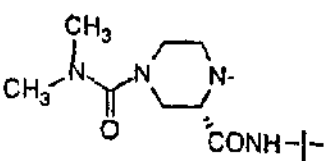
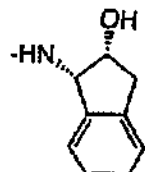
R ³	X	D
	-OH	
	NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	NH ₂	



A	X	D
	-OH	
	-OH	
	NH2	
	NH2	
	-OH	
	-OH	
	-OH	

A	X	D
	-OH	
	NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	

A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	

A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	

Т а б л и ц а 5

Антивирусные агенты

Название лекарства	Производитель	Предписание
1	2	3
AI-721	Этиген (Лос-Анджелес, Кал.)	АРС, Р6L, ВИЧ-положительный, СПИД
Рекомбинантный человеческий интерферон бета	Тритон Биосайнсез (Алмеда, Кал.)	СПИД, саркома Капоши, АРС
Асеманнан	Каррингтонская лаборатория (Ирвинг, Техас)	АРС (см. также иммуномодуляторы)
Цитовен	Синтекс	Представляющий угрозу зрению СМУ
Ганцикловир	(Пало Альто, Кал.)	Периферический СМУ ретинит
d4T Дидегидродеокситимидин	Бристоль-Майерс (Нью-Йорк, Н.-Й.)	СПИД, АРС
ddI Дидеоксиинозин	Бристоль-Майерс (Нью-Йорк, Н.-Й.)	СПИД, АРС
EF10	Элан Корп., PIS (Гайнесвилль, СА)	ВИЧ-инфицирование (см. также иммуномодуляторы)
Тринатрий фосфовоформат	Астра Фарм.Продуктс, Инк. (Вестбороу, МА)	СМУ ретинит, ВИЧ-инфицирование, другие СМУ инфекции
Дидеоксицитидин ddC	Хоффман-Ла Роше (Натли, Н.-Й.)	СПИД, АРС
Новапрен	Новаферон Лаб., Инк. (Акрон, ОН) Диапрен Инк., (Роузвилл, МИ), распространитель	Ингибитор ВИЧ

Продолжение табл. 5

1	2	3
Пептид Т октапептидная последовательность	Пенинсула Лабс. (Бельмонт, Кал.)	СПИД
Зидовудин; AZT СПИД, <i>ady</i> , ARC	Барроуш Велком (Ричмонд, Триангл парк, IIC)	СПИД, <i>ady</i> , ARC, педиатрический СПИД, саркома Капоши, асимпто- матическое ВИЧ-инфициро- вание, менее тяжелые ВИЧ заболевания, неврология в комбинации с другими терапиями
Ансаминин 1M 427	Априа Лабораториз (Дублин ОН) Эрбамонт (Стамфорд, СТ)	ARC
Декстран сульфат	Ено Файн Кэм. Инд. Лтд. (Осака, Япония)	СПИД, ARC, ВИЧ-положи- тельный асимптомати- ческий
Виразол Рибавирин	Виратек/ICN (Коста Меса, СА)	асимптоматический ВИЧ- положительный, JAS, ARC
Альфа интерферон	Барроуш Велком (<i>RSC</i> . Триангл Парк, NC)	саркома Капоши, ВИЧ в комбинации с w/Ретровир
Ацикловир	Барроуш Велком	СПИД, ARC, асимптомати- ческий ВИЧ-положительный в комбинации с AZT
Антитело, нейтрали- зующее pH лабиль- ный альфа аберрант- ный Интерферон в иммуно-адсорбцион- ной колонке	Адвансед Биотерапи Концептс (Роквилл, МД)	СПИД, ARC
L-697,661	Мерк (Рахвей, NJ) ВИЧ-исследовательский	СПИД, ARC, асимптомати- ческий ВИЧ-положитель- ный, также в комбинации с AZT
L-696,229	Мерк (Рахвей, NJ) асимптоматический	СПИД, ARC, асимптомати- ческий ВИЧ-положитель- ный, также в комбинации с AZT

Продолжение табл. 5

1	2	3
<u>Иммуномодуляторы</u>		
AS-101	Визс-Аерст Лабс. (Филадельфия, PA)	СПИД (Каламазу, MI)
Бропиримин	Эдвансед СПИД Апджон (Каламазу, MI)	прогрессирующий СПИД
Ацеманнан	Каррингтон Лабс., Инк. (Ирвинг, TX)	СПИД, АРС (см. также антивирусные агенты)
CL246,738	Американ Цианамид (Перл Ривер, NY) Ледерли Лабс (Вайн, NJ)	СПИД, саркома Капоши
Е110	Элан Корп., P/C (Гайнесвилл, CA)	ВИЧ-инфицирование (см. также антивирусные агенты)
Гамма интерферон	Генентек (Сан-Франциско, CA)	АРС, в комбинации с W /TNF (фактор некроза ткани)
Фактор стимуляции гранулоцитарной макрофаговой колонии	Институт генетики (Кембридж, MA) Сандоз (Восточный Ганно- вер, NJ)	СПИД
Фактор стимуляции гранулоцитарной макрофаговой колонии	Хехст-Роуссел (Соммервилл, NJ) Иммунекс (Сиэтл, WA)	СПИД
Фактор стимуляции гранулоцитарной макрофаговой колонии	Шеринг-Плау (Мэдисон, NJ)	СПИД
Иммуностимулянт частицы ядра ВИЧ	Рорер (Ft., Вашингтон, PA)	СПИД в комбинации с W /AZT, сероположитель- ный ВИЧ
IL -2 Интерлейкин-2	Цетус (Эмеривилл, CA)	СПИД в комбинации с W /AZT
IL -2 Интерлейкин-2-	Хоффман-Ла Рош (Натли, NJ) Иммунекс	СПИД, АРС, ВИЧ в комбина- ции с W /AZT

Продолжение табл. 5

1	2	3
Внутривенный иммун- ный глобулин (чело- веческий)	Каттер Байолоджикл (Беркли, CA)	педиатрический СПИД в комбинации с W / AZT
IMREG -1	Имредж (Нью-Орлеан, LA)	СПИД, саркома Капоши, ARC, PG1
IMREG -2	Имредж (Нью-Орлеан, LA)	СПИД, саркома Капоши, ARC, PG1
Имудиол Диэтил Дитио Карбамат	Институт Мерье (Майами, FL)	СПИД, ARC
Альфа-2 Интерферон	Шеринг Плау (Медисон, NJ)	саркома Капоши W / AZT: СПИД
Метионин- Экефалин	TNI фармацевтика (Чикаго, IL)	СПИД, ARC
МТР-РЕ Мурамул-Трипептид	Гибба-Гейги, Корп. (Саммит, NJ)	саркома Капоши
Фактор стимуляции гранулоцитарной колонии	Амген (Саусэнд Оукс, CA)	СПИД в комбинации с W / AZT
гСД4 Рекомбинантный растворимый чело- веческий СД4	Генетек (Сан-Франциско, CA)	СПИД, ARC
Гибриды гСД4-IgG		СПИД, ARC
Рекомбинантный растворимый чело- веческий СД4	Биоген (Кембридж, MA)	СПИД, ARC
Интерферон Альфа 2a	Хоффман-Ла Рош (Натли, NJ)	саркома Капоши, СПИД, ARC в комбинации с W / AZT
SK & F106528 растворимый T4	Лаборатории Смита, Кляйна и Френча (Филадельфия, PA)	ВИЧ-инфицирование
Тимопентин	Исследовательский институт иммуно- биологии (Аннаполис, MD)	ВИЧ-инфицирование

Продолжение табл. 5

1	2	3
Фактор некроза ткани; TNF	Генетеч (Сан-Франциско, CA)	АДС в комбинации с w/гамма интерфероном
<u>Противоинфекционные агенты</u>		
Клиндамицин с примахином	Апджон (Каламазу, MI)	PCP
Флюконазол	Пфайзер (Нью-Йорк, NY)	криптококковый менингит, кандидиаз
Пастилл Нистатин Пастил	Скуибб. Корп. (Принстон, NJ)	профилактика орального кандидиаза
Оридил Эфлорнитин	Меррелл Дау (Шинцинатти, OH)	PCP
Пентамидин Изетнионат (IM и IV)	ЛифоМед (Роземонт, IL)	лечение PCP
Триметоприм		антибактериальный агент
Триметоприм/сульфа		антибактериальный агент
Пиритрексим	Барроуш Велком (RSC). Триэнгл Парк, NC)	лечение PCP
Пентамидин изетнио- нат для ингаляции	Физонс Корпорейшн (Бедфорд, MA)	профилактика PCP
Спирамицин	Рон-Пуленк Фарма- цевтиклс (Принстон, NJ)	криптоспоридиальная диарея
Интраконазол-P51211	Джанссен Фарм. (Пискатавей, NJ)	гистаплазмоз; криптокок- ковый менингит
Триметрексат	Ворнер-Ламберт	PCP
<u>Прочие агенты</u>		
Рекомбинантный человеческий <i>Эритро-</i> <i>поэтин</i>	Орто Фарм. Корп. (Раритан, NJ)	тяжелая анемия, связан- ная с AZT терапией
Мегестрол Ацетат	Бристоль-Майерс (Нью-Йорк, NY)	лечение анорексии, свя- занной с W/СПИД
Общее кишечное питание	Норвич Итон Фармацевтиклс (Норвич, NY)	понос и нарушения всасы- вания, связанные со СПИДом

Таблиця 6

Парные комбинации*	Максимальный синергизм
524+ddl	0,7
524+AZT	0,7
524+661	

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 517

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

